

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Morbus Wilson

(Literaturübersicht z. Genetik, Biochemie u. Therapie
mit Auswertung von 16 Krankengeschichten)

GÜNTER/KASTLER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER NERVEN-KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. K. Kollé

M o r b u s W i l s o n
(Literaturübersicht z. Genetik, Biochemie u. Therapie
mit Auswertung von 16 Krankengeschichten)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Günter Kastler

aus
M ü n c h e n

1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Frick
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Kolle
Dekan:	Prof. Dr. R. Zenker
Tag der mündlichen Prüfung:	9. 11. 1965

INHALT:

A. Literaturübersicht

Geschichte d. M. Wilson	S. 3
Pathogenese	S. 4
Wichtige Frühsymptome	S. 6
Typische neurolog. Symptome	S. 6
Nicht neurolog. Sympt.; Laborbef.	S. 9
Bestimmung biochem. Veränderungen	S. 12
Psychische Störungen	S. 13
Krankheitsstadien u. Verlauf	S. 15
Differentialdiagnose	S. 16
Pathol. Anatomie d. Hirnveränderungen	S. 17
Pathogenese d. Hirnveränderungen	S. 19
Kupferspeicherung im Gehirn u. deren anatomische Verteilung	S. 19
Kupferproteine d. Gehirns bei WKr	S. 21
Kupferstoffwechsel	S. 23
Das kupferbindende Protein d. Leber	S. 30
Kupferpassage durch Membranen	S. 31
Kupfer als Enzymgift	S. 33
Entwicklg. unseres Wissens über Caeruloplasm.	S. 34
Chromatographische Trennung von Caeruloplasm.	S. 36
Heterogenität d. Caeruloplasmin	S. 37
Caeruloplasmin beim Neugeborenen	S. 40
Oxydaseeigenschaften v. Caerulopl.	S. 41
Genetische Betrachtungen zur WKr	S. 44
Homozygotie u. Heterozygotie bei WKr	S. 46
Kupferaufnahme d. Leber (Familienstudie)	S. 49
Betrachtungen z. Kupferstoffwechsel bei Homozygoten u. Heterozygoten	S. 52
Zur Histologie d. Leberveränderungen bei WKr	S. 56
Therapie d. Lebererkrankung	S. 60
Induzierte Stoffwechseleränderungen b. WKr	S. 61
Osteo-artikuläre Veränderungen bei WKr	S. 65
Therapie d. WKr, Erfahrungen b. d. Langzeitbehandlg. mit Penicillamin	S. 67
Die Chemie v. Penicillamin	S. 72
Biochem. u. pharmakol. Eigenschaften v. Penicillamin	S. 74

Versuche d. Caerulopl.-Substitution bei WKr	S. 75
B. Auswertung v. 16 Krankengeschichten	
1. Morbidität	S. 77
2. Manifestationsalter	S. 77
3. Cornealring	S. 77
4. Allg. Anamnese	S. 77
5. Familienanamnese	S. 78
6. Anamnest. Hinweise auf Leberschädigung	S. 78
7. Status	S. 78
8. Neurologische Befunde	S. 78
9. Störungen d. Leberfunktion	S. 82
10. Liquorbefunde	S. 83
11. Encephalographie	S. 83
12. EEG-Befunde	S. 84
13. Kupferbestimmungen	S. 84
14. Normomastix	S. 85
15. Versagenszustände	S. 85
16. Grundintelligenz	S. 85
17. Psychische Veränderungen	S. 85
18. Verlauf	S. 86
19. Therapieerfolge m. Sulfactin	S. 86
20. Knochenschädigungen	S. 87
21. Hinweise auf die rec. Vererbbarkeit	S. 87
C. Zusammenfassung	S. 88
D. Autorenverzeichnis	S. 91
E. Abkürzungen	S. 97
F. Lebenslauf	S. 98

Geschichte d. M. Wilson:

Im Jahre 1883 gab W i l s o n die erste Beschreibung jener Krankheit, die später nach ihm benannt wurde. Sein Fall imponierte als multiple Sklerose, wies jedoch nicht die typischen Entmarkungsherde auf. S t r ü m p e l l sieht die gleichzeitige Lebercirrhose (LC), die H o m é r und Fleischer (1909) als entscheidend für das Krankheitsbild erkennen. 1912 beschrieb A l z h e i m e r zwei verschiedene Typen von Riesengliazellen im Striatum, Thalamus und Dentatum. Ebenfalls 1912 veröffentlicht Kinnier W i l s o n jene Arbeit im 'Brain' (209), durch die er so bekannt wurde: Das Wesen der Krankheit beruhe auf einer grobknotigen LC bei parkinson-ähnlichen Syndromen, das Substrat der neurologischen Störung auf einer cystischen Erweichung im Putamen beiderseits. Zunächst hielt man die Pseudosklerose Westphals und die Linsenkerndegeneration für verschiedene Erkrankungen, denn die Wilson'sche Krankheit (WKr) beginnt spätkindlich, bis etwa zur Pubertät, sie zeigt frühe Versteifung, Wackeltremor, Zwangsweinen, Dysarthrie und Dysphagie und anatomisch eine Striatumnekrose, während die Pseudosklerose später, etwa im 20. - 40. Lebensjahr beginnt und durch Intentionstremor, Nystagmus, skandierende Sprache, sowie anat. durch Riesenglia in Rinde und Stammganglien charakterisiert ist. 1920/21 beweisen S p i e l m e y e r und H a l l (69) die Identität der beiden Erkrankungen: Familiäres Auftreten mit schweren extrapyramidalen Störungen und klinisch oft latenter LC, sowie Kayser-Fleischer'scher Cornealring. Anatomisch finden sich bei beiden Formen Alzheimer'sche Gliazellen, eine Beteiligung der Hirnrinde sowie unterschiedlich große Nekrosen im Striatum. K e h r e r (97), H a l l (69), van B o g a e r t (6) u.A. klären das familiäre Auftreten mit gründlichen genealogischen Untersuchungen. Seit etwa 20 Jahren wird versucht, die der Krankheit zugrunde liegende Stoffwechsel-

störungen zu klären: Niedriger Caeruloplasmin-Spiegel im Blut, niedriger Plasma-Cu-Spiegel, erhöhte Cu-Ausscheidung im Urin, Aminoazidurie, Cu-Speicherung in Leber, Gehirn und Cornea und viele andere biochemische Störungen, die im Laufe dieser Arbeit gestreift werden. Die umfangreichen Arbeiten auf biochemischen Gebiet, haben, obgleich die basale Stoffwechselstörung noch nicht erkannt ist, doch zu einer recht wirksamen Therapie der Erkrankung geführt.

Pathogenese:

Nach heutiger Auffassung beruht die hepato-zerebrale Degeneration auf einer rezessiv vererbten Eiweiß- und Kupferstoffwechselstörung, verbunden mit einem Mangel oder einer Funktionsstörung des Kupferproteids Caeruloplasmin, das die Wirkung einer Phenoloxydase hat. (206) Danach besteht bei der WKr eine ererbte Unfähigkeit normale Mengen von funktionstüchtigem C. aufzubauen. Über 90 % des Kupfers sind im Plasma normalerweise fest an C. gebunden. Die Cu-Bindung an dieses außerordentlich interessante α_2 -Globulin findet in der Leber statt. (109) Der Rest des Cu wandert in relativ lockerer Bindung hauptsächlich mit der Albuminfraktion. Bei einem Mangel des C., das normalerweise nur 2- 5 % der α_2 -Fraktion ausmacht, sinkt der Gesamtkupfergehalt im Plasma, selbst wenn die nicht an C. gebundene Kupferfraktion um ein Vielfaches ansteigt. (35) So kommt es zur diagnostisch wichtigen Hypocuprämie. Das nicht an C. gebundene Cu dürfte leichter diffundieren und tritt somit vermehrt in Gewebe, Liquor und Urin über. (18) Daraus resultiert eine vermehrte Anhäufung von Cu., vorallem in Leber, Gehirn und Cornea.

S t e r n l i e b und S c h e i n b e r g bestätigten 1963 erneut, (183) daß die Wilson'sche Krankheit eine

chronische Cu-Vergiftung des menschlichen Organismus darstellt. Es finden sich schwach positive Bilanzen mit gesteigertem Cu-Verlust durch den Harn und herabgesetzter Kupferausscheidung im Stuhl. Letztere beruht entweder auf einer Störung der Cu-Ausscheidung durch Leber und Galle in den Darm, oder in einer gesteigerten Cu-Resorption aus dem Darm.

Nach R i c h t e r i c h handelt es sich bei der WKr um das Persistieren eines, während der Neugeborenenperiode physiologischen Enzymdefekts. (196, S. 81) Dafür spricht auch die von R i c h t e r i c h, M o r e l l u.a. nachgewiesene Heterogenität des menschlichen Caeruloplasmins. So fehlt nach Richterichs Hypothese ein kinaseartiges Enzym, das normalerweise das leberständige Speicher-C. D (CD) in das Transport-Caeruloplasmin C (CC) des Plasmas umwandelt. Beim Neugeborenen findet sich CD, obgleich CC fehlt. Dementsprechend ist auch der Cu-Stoffwechsel des Neugeborenen anomal. Die fötale Leber ist jedoch fähig CD zu synthetisieren. Erst während der Reifung wird CD in CC umgewandelt und in Blutstrom freigegeben. CC erhöht sich während des ersten Lebensjahres um das 10-fache. Dadurch vermindert sich nach R i c h t e r i c h die Cu-Speicherung der Leber. Beim Morbus Wilson beharrt dieser Defekt, was die Cu-Speicherung in der Leber und die niedrige C.-Konzentration im Serum verständlich macht. Wenn auch die dargelegte Theorie der Pathogenese der WKr in ihren Grundzügen als richtig angesehen kann, bedürfen doch noch eine Reihe von Fragen einer Klärung. So ist z.B. der Zusammenhang der Cu-Speicherung in der Leber mit der Entwicklung der Leberzirrhose noch nicht restlos gesichert. Doch steht es weitgehend fest, daß die Cu-Speicherung den histologischen Manifestationen der Krankheit vorausgeht. (203)

Wichtige Frühsymptome:

Der Akzent bei der Besprechung der Symptomatik hat sich, durch die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse, weitgehend verschoben. Da es im Interesse einer erfolversprechenden Therapie darauf ankommt, die zunächst symptomarmen oder sogar symptomlosen Frühfällen zu erkennen, liegt die Verantwortung vor allem in den Händen der Kinder betreuenden Ärzte. Der Morbus Wilson stellt zu Beginn eine Kinderkrankheit dar, die möglichst vor dem 10. Lebensjahr diagnostiziert werden sollte.

Zu den nicht sehr charakteristischen, oft nur solitär auftretenden Frühsymptomen gehören wiederholte, flüchtige, ikterische Schübe. Es kommen wechselhafte Anämien oder Thrombopenien vor (110). Gleichzeitig, oder vor dem Beginn der zentralnervösen Erscheinungen, können solitär oder kombiniert, hämolytische Krisen, Zeichen gestörter Leberfunktion, Leber- und eventuell vorübergehende Milzschwellung (8), abdominelle Schmerzanfälle und gelegentlich ein pathologischer Eiweiß- und Sedimentbefund im Harn auftreten. Außerdem kommen gelbbraune Pigmentierung der Bauchhaut und Spinnennävi vor. (18, 19) Zu erwähnen sind noch der Aszites und die Leberzirrhose bei Jugendlichen. ('idiopathische juvenile Zirrhose') Beobachtet werden auch passagere Bewegungs- oder Sprachstörungen, Tremor, Verschlechterung der Schrift, Betragensdelikte, Euphorie oder launisches Wesen. Auch Spontanfrakturen, Osteoporosen und Osteoarthritiden kommen vor. Der sonst so wichtige Fleischersche Kornealring kann noch fehlen, wie L a n g e (109) bei einem 4-jährigen Buben gezeigt hat. Immer wenn man Kinder mit Leber- oder Leber-Nieren-Symptomen sieht, sollte ein Morbus Wilson in Erwägung gezogen werden, andererseits können die Serumlabilitätsproben normal ausfallen, was den Kliniker nicht von der Verdachtsdiagnose abbringen darf.

Typische neurologische Symptome:

Die Symptome sind je nach der Verlaufsart der WKr durchaus

verschieden. Fälle der rein abdominalen Verlaufsart zeigen neben der LC oft keine, oder nur geringe neurologische Symptome, während bei der typischen WKr und bei der Spätpseudoklerose, die neurologischen Störungen ausgeprägt sind. S t r ü m p e l l und W i l s o n beschrieben ursprünglich: Rigor, Akinese, Amimie, Wackeltremor, Zwangslachen, Zwangswainen und Dysarthrie. Jugendliche Fälle bieten dieses Bild eines übersteigerten Parkinsonismus oder das der Torsionsdystonie. Dagegen zeigen Fälle von Spätpseudoklerose keine, oder nur geringe Steigerung des Muskeltonus, einen Wackeltremor der sich bei Willkürbewegungen verstärkt, Nystagmus, sowie langsame, skandierende Sprache.

Bei der WKr kommen alle drei Tremorformen vor: 1. Ruhetremor, bei fehlen aller Bewegungs- und Haltungsintentionen, 2. Haltungstremor, am häufigsten, 3. alternierende Abweichungen bei der Ausführung von Willkürbewegungen. Der Tremor wird, wie der typische Parkinsontremor bei Gemüts-erregungen verstärkt. Werden Willkürbewegungen ausgeführt, so verstärkt sich der Tremor bei der HLD, ganz im Gegensatz zum Parkinsonismus, wo er vorübergehend in der bewegten Gliedmaße sistiert. Viele Fälle haben Tremor nur bei Haltungs- und Bewegungsintentionen: Intentionstremor.

Häufig findet sich in den großen Gelenken eine fehlende Stabilität der Fixierung, was zur Störung der Willkürbewegungen und besonders der Aufrechterhaltung bestimmter Stellungen führt. Schnelle Willkürbewegungen gelingen dagegen jedoch oft erstaunlich gut.

Das Zittern beginnt mit einem Arm, dann folgen Beine, Kopf und Rumpf. Das bei der Paralysis agitans so typische Pillendrehen fehlt ganz. Im Verlauf der Krankheit wird das Zittern immer mehr zu einem grobschlägigem Wackeln. Diagnostisch kann man es durch Haltungsintentionen, etwa

Abduktion der Arme bei Augenschluß, leicht hervortreten lassen.

Schließlich zeigen die Kranken oft choreatisch-athetische Hyperkinesen, besonders der distalen Gliedteile. Diese Hyperkinesen sind häufig durch die Tonussteigerung gebremst. Die Athetosen gehen mit wurmförmigen Fingerbewegungen einher, mit Haltungsstörungen der Finger, bei Beugung im Grundgelenk und Überstreckung in den Mittel- und Endgelenken. Auch Hohlfüße und torsionsdystonische Torticolliskoliosen wurden beobachtet.

Der Muskeltonus ist bei der Wilson'schen Verlaufsart gesteigert, wobei die Rigidität in den proximalen Muskeln meist stärker als in den distalen ist. Der Rigor kann das Krankheitsbild beherrschen, aber bei längerer Überlebenszeit abnehmen. Bei typischen Spätpseudosklerosen ist der Muskeltonus normal, oder herabgesetzt. Auch die Amimie kann zurückgehen. Amimie mit Zwangslachen und Zwangsweinen ermöglicht klinisch oft allein die Unterscheidung zum Parkinsonismus: Das Gelächter ist brüllend, kehlig, fast heulend und kann kaum gebremst werden. Das seltenere Zwangsweinen erfolgt schluchzend, mit verzerrem Gesicht und ist nach Ausklinken nicht willkürlich zu unterbrechen. Die Sprache ist verlangsamt und eigenartig mühselig. Neben einem Abhacken der Worte und gelegentlichen explosionsartigen Wortreihen erfolgt oft Binden und Auseinanderziehen der Konsonanten durch nicht dazugehörige Vokale. (v. S t r ü m p e l l: 'Belume', 'Schwaalbe' usw.) Meist sind auch noch Dysarthrie und Muscheln vorhanden. Eine begleitende Dysphagie führt besonders in der frühen Verlaufsform zu schweren Störungen der Nahrungsaufnahme. Gelegentlich ist die Nahrungsaufnahme infolge spastischer Schlingbewegungen unmöglich. Auffallend ist auch ein starker Speichelfluß.

Weniger konstant, und etwa nur in 20 % der Fälle vorkommend sind Pyramidenbahnsymptome: Das Babinski'sche Zeichen ist nicht selten positiv, doch meist mit langer Latenz.

In Spätfällen treten auch Paresen und spastische Lähmungen auf. Die Willkürbewegungen wirken ataktisch, Asynergie und Adiadochokinese stellen sich ein. Diese Fälle zeigen oft auch einen geringen und vorübergehenden Nystagmus. Bei hochgradig akinetischen Kranken ist die Blickbewegung erschwert. Die Lichtreaktion der Pupillen ist erhalten, jedoch träge.

Sensible Störungen fehlen gewöhnlich bei der WKr; Spätfälle sind oft inkontinent.

An vegetativen Störungen treten auf: Akrocyanose, Akroparästhesien, Hyperhidrosis und Hypersalivtion, ferner Amenorrhoe.

Schließlich sind noch Anfälle mit tetaniformen Krämpfen ohne Bewußtseinsverlust beschrieben. Sie sind bei der WKr etwas häufiger als epileptische Anfälle und Dämmerzustände.

Sucht man einen objektiven Maßstab für die Beurteilung des Therapieerfolges, so läßt sich hierfür etwa die Kupferbilanz, die Rückbildung des Speichelflusses, sowie überhaupt die Beurteilung der neurologischen Befunde heranziehen. Einen besonderen feinen Test stellt die Schriftprobe dar: Die Makrographie wird durch eine annähernd normalisierte Schrift unter der Behandlung ersetzt, die Ausdauer beim Schreiben wird erhöht.(88)

Nicht neurologische Symptome; Laborbefunde:

Der Kayser-Fleischer'sche Cornealring (KFC) tritt in 100 % der Fälle mit Pseudosklerose auf, bei der Wilson'schen Verlaufsart der Krankheit tritt er in etwa 60 % auf. Das Vorhandensein des KFC ist für die HLD pathognomonisch. Es handelt sich dabei um einen bräunlich-grünen Pigmentring an der Peripherie der Cornea, etwa 1mm von deren Rand entfernt. Er ist bis zu 4mm breit, seine Dichte nimmt von außen nach innen ab. Bisweilen ist er nur mit der Spaltlampe nachweisbar. Er besteht aus Einlagerungen von gelblichem Pigment über der Descement'schen Membran, das heute als Cu identifiziert ist. Solche Corneae enthalten 100x soviel Cu als

normalerweise. (S t a d l e r)

Selten findet man eine bleigraue Verfärbung des Augenhintergrundes, durch Einlagerungen des Pigments in die Chorioidea.

S i e m e r l i n g und O l o f f entdeckten 1922 den sog. Sonnenblumenkatarakt der Linse. Die Autoren weisen auf die Ähnlichkeit dieses Katarakts mit Kupfersplitterverletzungen des Auges hin. (88)

Häufig, und für die Diagnose wichtig sind Störungen im Cu-Stoffwechsel und im Aminosäurenstoffwechsel: Hypocaeruloplasminämie, Hypocuprämie, Hypercuprurie, Hyperaminoazidurie. Diese vier Störungen sind bei fast allen Fällen von WKr zu finden, doch sind auch Fälle mit normalen C.-Spiegel beschrieben. S o o t h i l l beobachtete sogar eine Familie ohne irgendwelche Zeichen gestörten Cu-Stoffwechsels; das Gegenteil, schwerster isolierter Leberbefall ohne Aminoazidurie wurde ebenfalls beobachtet (B i c k e l). Oft tritt die Aminoazidurie erst im Verlauf der Krankheit auf. Sind die beschriebenen Stoffwechselstörungen vorhanden, so genügen sie allein zur Stellung der Diagnose.

Cu-Stoffwechsel und Aminosäurenstoffwechsel
(Normalwerte und Werte bei WKr)

<u>Normal</u>		<u>WKr</u>
Caeruloplasmin	24-35mg/100ml Serum	<4mg/100ml Serum
Serum-Cu	120-160µg/100ml Serum	<15µg/100ml
Aminosäureausscheidung	120-160mg/24h	>200-800-900mg/24h
Urin-CuAus-scheidung	30-60µg/24h	>100-600µg/24h und darüber

Weitere Laborbefunde: Die Störungen im Proteinstoffwechsel können durch einen positiven Serumflocculationstest, durch ein mäßig verlängertes Weltmann'sches Band und durch die Serumelektrophorese mit niedrigen Albuminwerten und erhöhten γ -Globulinwerten objektiviert werden.

Der Liquor ist in der Regel normal, -gelegentlich findet sich eine flache Kolloidzacke. (S t a d l e r) Spontan und bei Insulinbelastung treten Störungen der Blutzuckerregulation mit Hypoglykämie auf. (T ö b e l) Das Blutbild zeigt häufig eine Thrombopenie. Das EEG ist in nicht zu fortgeschrittenen Fällen normal, in Spätfällen zeigt es eine allgemeine Verlangsamung.

Wichtige Symptome bietet natürlich die Lebererkrankung. Die Symptome von Seiten der Leber treten oft jahrelang vor den ersten neurologischen Störungen auf. In etwa 1/5 der Fälle sog. idiopathischer postnekrotischer juveniler Cirrhose, fand S a s s - K o r t s a k bei Nachuntersuchungen eine WKr. Es ist wahrscheinlich, daß viele dieser Fälle nicht erkannt werden. Manche Patienten sterben an der Cirrhose, ohne daß die Diagnose WKr je in Erwägung gezogen worden wäre. Andere erholen sich augenscheinlich und werden erst später beim Auftreten der neurologischen Symptome diagnostiziert. Fälle idiopathischer juveniler Cirrhose und Gelbsuchten, die etwas länger dauern als die bei infektiöser Hepatitis und die vielleicht durch vorübergehenden Ascites und Oedem kompliziert sind, sollten unbedingt auf die Möglichkeit einer WKr hin untersucht werden. Hämolytische Krisen und Ikterus gehören zu den Frühsymptomen der Krankheit.

Fortgeschrittene Fälle der LC zeigen die Symptome der portalen Hypertension mit Ascitesbildung, Oesophagusvaricen, Splenomegalie und oft schweren gastro-intestinalen Blutungen. Eine Porto-Cavale-Shunt-Operation ist dann nicht zu umgehen.

Bisweilen treten auch schwere abdominelle Krisen auf,

wobei gelegentlich chirurgische Hilfe vonnöten ist. Es wurde bisher angenommen, diese Krisen seien auf den massiven Leberzelluntergang zurück zuführen, doch wurde für diese Annahme noch kein Beweis erbracht. Diese Krisen können auch auf Milzinfarkte zurück zuführen sein.

S t e r n l i e b fand bei einem solchen Patienten multiple Milzinfarkte mit Thrombosen der Milzarterie und Venen.

Die Lebererkrankung kann mit den üblichen Leberfunktionsproben objektiviert werden. Am häufigsten positiv sind der Cephalinflockungstest, der Bromsulphaleintest (H e r z) und die Goldsolkurve im Serum. (A l l e n) Auch die Takata-Ara-Probe, die Galaktoseprobe und die öfters wiederholte quant. Urobilinprobe im Harn führen zu positiven Ergebnissen. Nadelaspirationsbiopsien gestatten ein Studium der Leberschädigung und eine Beurteilung des Therapieerfolges. Im Biopsiematerial kann Cu histochemisch mittels 'rubeanic acid' sichtbar gemacht werden (192) oder auch quantitativ bestimmt werden.

Als Folge eines Milztumors kommt es bisweilen zu einer sekundären Anämie mit Monocytose, Leukopenie und Thrombopenie. Auch Störungen in der Blutgerinnung wurden beobachtet. Manchmal beginnt die Krankheit mit rein hämatologischen Befunden: Hämorrhagische Diathese, Anämie, Leuco- und Thrombopenie und Hämolyse.

Schließlich seien noch osteo-artikuläre Veränderungen und osteoporotisch-osteolytische Veränderungen hepato-gener Natur erwähnt.

Bestimmung biochemischer Veränderungen:

Die Bestimmung der biochemischen Veränderungen zur Sicherung der Diagnose einer WKr beruht auf Kupferanalysen und der Feststellung einer Verminderung des Serum-C bzw. der Phenoloxydaseaktivität des Serums. Der Reihenfolge nach sei folgendes Vorgehen empfohlen(203):

1. Bestimmung der Verminderung der Serum-Phenoloxydase-Aktivität durch den relativ einfachen Ravin-Test (110, 183) nach dem 6. Lebensmonat, wo sich beim gesunden Säugling die Serum-C.-Aktivität der des Erwachsenen angeglichen hat. (Die Aktivität der Phenoloxydase des Serum ist ausschließlich durch das Enzym C. bestimmt) Nach K n o r r unterscheidet sich die enzymatische Farbreaktion (144, 60) bei Patienten mit WKr so stark von Normaleren, daß selbst Ablesung ohne Photometer möglich ist. Sie ist leichter als die Bestimmung der Phosphatase!
2. Der schwierige immunchemische Nachweis des C.-Mangels ist nur in einem Speziallaboratorium möglich.
3. Nachweis einer Verminderung des Serum-Cu. (77)
4. Nachweis der erhöhten Cu-Ausscheidung im Urin. (77)
Wenn auch das Fehlen oder die Funktionsuntüchtigkeit von C. wichtige diagnostische Hinweise vermitteln, so kann daraus allein die Diagnose nicht mit Sicherheit gestellt werden, da bei nicht erkrankten Heterozygoten häufig dieses Protein vermindert ist, oder fehlt. (183)
Deshalb empfiehlt sich unbedingt bei asymptomatischen Patienten, die noch keinen Fleischerschen Kornealring aufweisen, die 5. Bestimmung des Leberkupfers (183), das excessiv vermehrt ist. Das Lebergewebe kann durch Blindpunktion mittels Menghini-Nadel nach der M e n g h i n i - Methode (126) gewonnen werden. Letztere soll auch bei Säuglingen gut durchführbar sein. (126)
6. Leberhistologie: Das nach der erwähnten Methode gewonnene Leberpunktat gibt einen Einblick in das Stadium der Leberschädigung. Dies ist vor allem zur Beurteilung des Therapieerfolges wichtig, da Verlaufskontrollen einen Hinweis auf die weitere Entwicklung der Leberveränderung geben.

Psychische Störungen:

Bei der chronischen Verlaufsform treten Bewußtseinsstörungen, Verwirrtheitszustände und sogar Krampfanfälle

auf. In wenigen Fällen wurden auch Blickkrämpfe, ähnlich den postencephalitischen beobachtet. Jugendliche Kranke zeigen Persönlichkeitsveränderungen: Reizbarkeit, Unbeständigkeit, emotionale Abstumpfung, kindisch-läppisches Gebaren, Boshaftigkeit und Antriebschwäche. Oft wird Affektlabilität mit Neigung zu hemmungslosen Affektausbrüchen beobachtet. Nicht selten findet sich eine organische Euphorie bei beginnender Demenz. Spät pseudoklerosefälle sind oft intellektuell lange gut erhalten. Schnelle Verläufe führen über Eingengtheit und Interessenverlust zu stumpfer Demenz. Beschrieben sind auch psychotische Verläufe mit paranoiden Gedankengängen, Halluzinationen und depressiver Gequältheit. Echte Psychosen vom schizophrenen Typ, wie sie in der Literatur vielfach beschrieben werden (39, 55, 68, 75, 94, 99, 106, 122, 137, 173, 180) kommen jedoch kaum vor, wie B e a r d (10) bei Analyse der beschriebenen Fälle feststellt. In der Tat fand er nicht einen Fall, der kritischen Nachprüfungen standgehalten hätte. In der Mehrzahl der Fälle wäre die Diagnose Verwirrheitszustände oder Demenz angebracht gewesen. B e a r d selbst beobachtete bei einem Patienten mit gesicherter WKr eine typische Schizophrenie mit akustischen und olfaktorischen Halluzinationen, jedoch mit relativ später Abflachung des Affekts. In Anbetracht der Seltenheit der Verbindung von HLD mit Schizophrenie, hält es B e a r d (10) für wahrscheinlich, die beschriebene Schizophrenie sei eher idiopathischer, als symptomatischer Genese. Es sind zwar eine Reihe anderer Krankheiten des ZNS mit symptomatischer Schizophrenie beschrieben (Friedreich's Ataxie, Encephalitis lethargica, Temporallapenepilepsie, Narkolepsie, Gehirntumor etc.) (24, 26, 80, 96, 124, 152, 175, 208) doch hielten auch diese Beschreibungen kritischen Maßstäben selten stand. (M a y e r - G r o s s u.a.)

Es sei noch vermerkt, daß die psychischen Störungen oft so im Mittelpunkt stehen, daß Fehldiagnosen wie Dementia

praecox, Schizophrenie, manisch-depressives Irresein, akute Psychose etc. gestellt wurden, lange bevor die neurologische Symptomatik der WKr eingesetzt, oder eine zufällige Spaltlampenuntersuchung den Fleischer-Kayser-Ring entdeckte.

Krankheitsstadien und Verlauf:

Da die WKr, wie allgemein angenommen wird, auf einem genetisch bedingten angeborenen Stoffwechseldefekt beruht, kann die Krankheit theoretisch von Geburt an bestehen. Auf Grund der C.-Bestimmung kann die Diagnose erst ab dem vierten Lebensmonat gestellt werden, da der Serum-C.-Spiegel des Säuglings erst nach etwa 90 Tagen die Werte gesunder Erwachsener erreicht; ein Mangel an C. würde also frühestens zu diesem Zeitpunkt manifest.

Klinisch kann sich die Krankheit schon in der frühen Kindheit manifestieren, doch meist beginnt sie erst mit dem 16. bis 20. Lebensjahr. Späte Manifestationen haben oft früher einen Ikterus, oder eine Lebererkrankung ohne neurologische Störungen durchgemacht. Die ersten Attacken beginnen oft als 'Abdominal-Wilson'. Die Krankheitsdauer beträgt unbehandelt zwischen einem Monat und 43 Jahren, im Durchschnitt jedoch 4-5 Jahre.

Drei Stadien werden unterschieden: I. 'Abdominal-Wilson': Vorwiegende, oder alleinige Leberaffektion; die Leberaffektion kann latent bleiben, oder Ikterus, Schmerzen hinter dem rechten Rippenbogen, Milzvergrößerung und LC bedingen. Das Stadium I kann bereits tödlich verlaufen.

II. Typische WKr mit mannigfaltigen neurologischen und psychischen Störungen. Dies Stadium II verläuft in wenigen Jahren durch die progrediente Lebererkrankung tödlich.

III. Spätpseudosklerose: Änderungen der Motorik, Aufhören des Rigors, chronische, wenig Erscheinende LC, eigenartige Sprachstörung. Todesfälle ereignen sich hier meist durch subakute gelbe Leberatrophie und Aktivierung der Lebererkrankung.

Akuter Verlauf von wenigen Monaten findet sich meist bei jugendlichen Patienten im Stadium I und II. Die Spät-pseudosklerose entwickelt sich langsamer und führt meist erst nach Jahren zum Tode. Der Tod tritt hier oft interkurrent, als Folge einer Schluckpneumonie, oder der fortschreitenden Lebererkrankung ein.

Um etwa die therapeutische Wirksamkeit der verschiedenen Chelatbildner zu erproben, bedarf es einer detaillierten Definition des natürlichen Ablaufs der neurologischen Symptome. Langezeit herrschte die Meinung, der Verlauf der Krankheit sei durch eine stetige Verschlechterung mit nur minimalen Schwankungen bestimmt. In einigen der veröffentlichten Fallberichte tauchte die Meinung auf, daß das nicht der Fall sei. (72, 73, 87) Marvin J. S e v e n und L. A. J o h n s o n fanden bei der Analyse von 65 Fällen von WKr, bei denen als einziges Kriterium für die Stellung der Diagnose das Vorhandensein des K-F-C verwandt wurde, daß der natürliche Ablauf der Krankheit nicht einheitlich sei. Bei einer großen Gruppe von Patienten ist er durch stete Verschlechterung gekennzeichnet, doch gibt es eine zweite Gruppe von Patienten, deren Symptome über Monate und Jahre stationär bleiben. Einige dieser Patienten können sogar Besserungen und Spontanremissionen zeigen. Auch andere Forscher sehen diese Möglichkeit spontaner und tiefgreifender Remissionen gegeben. Die o.a. Autoren weisen auf das relativ häufige Auftreten früher hepatischer Dekompensation bei Patienten hin, die später das volle Bild der WKr boten. (Dekompensation oft vor dem 11. Lebensjahr.)

Differentialdiagnose:

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten, besonders bei Frühfällen, Hepatitiden, Leberzirrhose anderer Genese mit oder ohne portale Hypertension, Hyperspleniesyndrom im Kindesalter, Bantisyndrom, Bauch-, Blut-,

Skeletaffektionen anderer Genese, jugendlicher Parkinson bei postenzephalitischen Zuständen, Multiple Sklerose, sowie Bewegungstörungen anderer Ursache, Chorea Huntington, essentieller Tremor, Idiopathische Torsionsdystonie, die Jakob-Creutzfeld'sche Krankheit, sowie chronischer Manganismus.

Eine Möglichkeit, die Frühdiagnose rechtzeitig zu stellen, liegt einmal in der Tatsache, daß die Krankheit häufig bei Geschwistern auftritt, wobei Verwandtenehen in der Aszendenz Bedeutung zukommt, zum anderen darin, daß die charakteristischen biochemischen Symptome den klinischen Erscheinungen weit vorausgehen, ja sogar, wie erwähnt, seit Beginn des Lebens bestehen. Die sogenannten asympomatischen Patienten können heute einer wirksamen Behandlung unterzogen werden.

Pathologische Anatomie der Hirnveränderungen:

Eine ausführliche Beschreibung dieser Veränderungen findet sich schon in W i l s o n s klassischer Monographie. (209) Er vergaß lediglich auf die ausgedehnten Schäden hinzuweisen, die die Krankheit auch an der Hirnrinde hervorrufen kann. (74) Makroskopisch erscheint das Gehirn meist uncharakteristisch. Nur bei starker Zerklüftung der Marksubstanz und status spongiosus der Rinde, kann diese atrophisch aussehen und Wurmgänge zeigen. Schwere Fälle zeigen ausgedehnte symmetrische Erweichungen im Marklager, bevorzugt im Stirn- und Occipitallappen. (H a l l e r - v o r d e n , R i c h t e r) Auf dem Schnitt durch die Stammganglien fällt Verkleinerung und Cystenbildung im Bereich des Putamens und der angrenzenden Hirnteile auf. Besonders das Claustrum ist in die Höhlenbildung einbezogen. Bei Spätpseudosklerose findet sich nur mäßige Verkleinerung, keine Spaltbildung, das Striatum erscheint dunkelbraun.

Mikroskopisch: Kennzeichnend sind der status spongiosus (st.sp.) und besondere Gliazellformen. Schwammige Auflockerung und Cystenbildung findet sich besonders im Bereich des Putamens. Mehrere kleine Nekrosen fließen zu Cysten und großen Spalten zusammen, zuletzt tritt Totalnekrose auf. Der St. Sp. entwickelt sich aus kleinen umschriebenen Nekrosen aller Gewebsbestandteile. Wenn die Gliazellen der Schädigung nicht erliegen, so speichern sie die Abbauprodukte des nekrotischen Gewebes und wandeln sich in Körnchenzellen um, oder sie erleiden eine Umwandlung zu den Alzheimer'schen pathologischen Gliazellformen. Die Nekrosebildung ist unsystematisch. Die Totalnekrose kann sie auf Teile der Capsula externa, Claustrum, Capsula extrema, Inselrinde und Pallidum ausbreiten. Selten greift die Nekrose auf die innere Kapsel über. Auch in dem lateralen Thalamusbezirken finden sich oft große Narbenherde. Beim st.sp. treten reaktiv reparatorische, als auch selbstständige Gefäßwucherungen auf. Das Aussprossen der Kapillaren ist von Gliazellwucherungen begleitet. Bei besonders starken st. sp. kann die Stammganglienerkrankung ganz zurücktreten. (S c h o B) Doch sind viele Fälle von HLD ohne st. sp. beschrieben. das gemeinsame Merkmal sind dann die Alzheimer'schen Gliazellformen:

I. Riesengliazellen, mit chromatinreichem, meist gelapptem Kern, Plasma blaß, in die Grundsubstanz zerfließend, an Umfang nicht der Kerngröße entsprechend.

II. Alzh. Gliazelltyp: Die Zellen sind 2-3 x so groß wie Makrogliazellkerne, ihr Kern ist gelappt, aber äußerst chromatinarm. Die Kerne erscheinen meist ohne Zelleib, in der Umgebung findet sich häufig ein goldgelbes Pigmenthäufchen. Chemisch läßt sich in den Stammganglien, ebenso wie in Leber und Cornea, Cu-Speicherung nachweisen. Die Riesengliazellen vom Typ I sind für die Krankheit charakteristischer, da Alzh. Gliazellen Typ II und st. sp.

bei fast jedem chronischen Leberprozess auftreten kann. (Typ II auch bei Lues, Encephalitis und Vergiftungen)

Pathogenese der Hirnveränderungen:

Ein wahrscheinlich im Körper gebildeter Stoff wirkt auf die Striatumgefäße schädigend, sodaß es zu abnormer Permeabilität für Plasma kommt. Es entstehen Nekrosen, bei geringerem Blut- und Plasmaaustritt erfolgt Nervenzelluntergang und Schädigung der Astroglia. Die Gliazellen gehen über Alzheimer Typ I und II zugrunde. Die geschädigten Gefäße reagieren mit Intima- und Adventitia-wucherungen unter Einscheidung des Lumens, mit Gefäßneubildung, Bindegewebswucherungen und perivaskulären Infiltraten. Je konzentrierter bei der HLD der von der Leberschädigung abhängige Stoff ins Gehirn gelangt, desto umfangreicher ist die Nekrosebildung und desto geringer sind die Alzheimer'schen Gliaveränderungen. Je weniger, desto weniger tritt st. sp. auf, desto mehr findet sich Alzheimer'sche Gliazellbildung.

Neuerdings wurden auch neurologische Störungen und Alzheimer'sche Gliaveränderungen bei Hepatitis epidemica beobachtet. (B y r n e , T a y l o r)

Kupferspeicherung im Gehirn und deren anatomische Verteilung:

Bei Analysen des Cu-Gehalts von Hirngewebe nach der Methode von E d e n und G r e e n (50) fand C. J. E a r l (196; S. 18) eine klare Differenz der Werte für Hirnrinde und weiße Substanz: Die Mittelwerte für weiße Substanz sind $11,4\mu\text{g/g}$ Hirntrockengewicht $\pm 4,2$, für Hirnrinde $29,1\mu\text{g/g}$ H. Tr. Gew. $\pm 6,03$. Der Kupfergehalt von Putamen, Pallidum und Caudatum ist nur geringfügig höher, als der der Hirnrinde. Hoher Cu-Gehalt findet sich in der Substantia nigra und im Locus caeruleus. ($59,9\mu\text{g/g}$ H. Tr. Gew. bzw. $201,1\mu\text{g/g}$ H. Tr. Gew.) Im foetalen Gehirn ist

der Cu-Gehalt gleichmäßig niedrig. (z.B. Gesamtkupfer im Gehirn eines 120 g schweren Foeten $1,29 \mu\text{g/g}$ Hirnfeuchtgewicht.)

Wasser- und Lipoidgehalt von grauer und weißer Substanz sind verschieden, weshalb die Autoren ihre Werte auch noch in $\mu\text{g/g}$ Hirnfrischgewebe und in $\mu\text{g/g}$ trockenem lipoidfreiem Gewebe bestimmen. In allen Fällen ist der physiologische Cu-Gehalt der grauen Substanz höher als in der weißen Substanz. Bezüglich der Ätiologie der WKr scheint es von gewisser Bedeutung, daß der Cu-Gehalt der Basalganglien nur geringfügig höher ist, als in der Hirnrinde. Bei der HLD sehen wir die schwersten Veränderungen in den Basalganglien. Es erscheint deshalb von Interesse, daß diese Veränderungen nicht mit ihrem Cu-Gehalt beim normalen Individuum in Beziehung stehen.

Der hohe Gehalt an Cu im Locus caeruleus könnte irgendwie an die Anwesenheit pigmentierter Zellen gebunden sein, da bekanntlich Kupferenzyme eine Rolle bei der Synthese des Melanins spielen. Die Oxydation phenolischer Verbindungen (DOPA, Tyrosin), hier mit p- Phenylendiamin, zeigt jedoch keine direkte Korrelation zum Kupfergehalt der Gewebe:

Oxydation von p- Phenylendiamin durch menschliches Gehirn:
(3 mol eines Homogenates bei pH 7,2)

Grau	Weiß	Pigmentiert
49,8	1,8	59,9 ($\mu\text{l/O}_2/\text{h}$)

Obwohl der Cu-Gehalt der weißen Substanz etwa halb so hoch wie der der grauen Substanz ist, ist doch die Oxydation bei Anwesenheit von weißer Substanz beinahe zu vernachlässigen.

Mit DOPA und Tyrosin konnten die Autoren keine Aktivität nachweisen, was sie auf die Beschaffenheit des postmortalen Gewebes zurückführen. S h i m i z u u.a. (176) fanden im Locus caeruleus eine hohe Konzentration an Ascorbinsäure, doch konnte auch mit diesem Substrat keine

oxydative Aktivität in menschlichen Gehirnen nachgewiesen werden.

Kupferproteine des Gehirns bei WKr:

Gehirngewebe läßt sich in drei verschiedene, Cu enthaltende Fraktionen aufspalten. (139) Sowohl bei normalen Gehirnen, als auch bei Gehirnen Wilsonkranker, wurde der Hauptteil des Gewebskupfers mit der Fraktion I extrahiert, die man durch Extraktion frischen Gehirngewebes mit Acetatpuffer bei pH 4,5, mit Wasser, oder mit Bikarbonatpuffer von 8,2 pH erhält. (139, 140)

Gewebe	Gesamt-Cu	Fraktion I-Cu	Frkt. II	Frkt. III
normales Gehirn	4,01	2,52 (63%)	0,91 (23%)	0,76 (19%)
Gehirn bei HLD	57,9	43,8 (76%)	6,65 (12%)	4,71 (8%)

Cu in $\mu\text{g/g}$ frischen Gewebes. Prozente in Klammern sind auf das Gesamtkupfer bezogen.

Cerebrocuprein I wurde aus Fraktion I normaler menschlicher Gehirne isoliert. (141) Es handelt sich um ein grünes, mindestens zu 85% homogenes Protein mit 0,3 % Cu-Gehalt. Die Sedimentationskonstante liegt bei ungefähr 3,0, was auf ein Molekulargewicht von der Größenordnung 30 000 - 40 000 hinweist. Die elektrophoretische Mobilität ähnelt der eines α_2 - Globulins. Das Absorptionsspektrum zeigt ein Maximum ($E_{1\%}^{1\text{cm}} \approx 9,8$) bei 260 - 280 $m\mu$ und ein zweites bei niedriger Extinktion ($E_{1\%}^{1\text{cm}} < 0,2$) bei 665 $m\mu$. Die niedrige Extinktion bei 665 $m\mu$ und die Fähigkeit, bei einer Dialyse bei pH 4,5 alles Cu zu retinieren, weist darauf hin, daß das Cu in Cerebrocuprein I durch Carboxylgruppen gebunden sein könnte. (142) Erythrocuprein, so wird berichtet, soll eine Anzahl ähnlicher Eigenschaften besitzen (98, 120), sodaß es nicht ausgeschlossen

erscheint, daß diese beiden Cu-Proteine identisch sind. Die intrazelluläre Verteilung des Cu im normalen Gehirn wurde an besonderen Fraktionen untersucht, die durch fraktionelle Zentrifugation gewonnen wurden. (22) Etwa die Hälfte des gesamten Gewebskupfer fand sich in der überstehenden Fraktion, etwa ein Drittel in der Fraktion mit den Mitochondrien, der Großteil der letzteren offensichtlich in der als Fraktion III beschriebenen Form. (140) Cu-Verteilung in verschiedenen Fraktionen aus der Großhirnrinde des Rindes:

Gesamtes Frischgewebe	3,0 ($\mu\text{g/g}$ Frischgewebe)
Zelltrümmer und ganze Zellen	0,48
Kerne	0,25
Mitochondrien	0,72 $\approx$ 31 %
Mikrosomen	0,20
Überstehende Fraktion	1,47 $\approx$ 47 %

Die überstehende Fraktion enthält wahrscheinlich Cerebrocuprein I und Protein der Fraktion III.

Fraktion I-Cu des normalen Gehirns ist bei einem pH von über 4,5 nicht mehr dialysierbar. Von pH 4,5 auf 3,0 erfolgt ein steiler Abfall von 100 % retinierten Cu auf 20 %, was auf einen einzigen Bindungstyp schließen läßt. In den Fällen von WKr waren bei pH 4,5 schon mehr als 40 % dialysierbar. Es fand sich ein gradueller gleichmäßiger Abfall von 100 % retinierten Cu auf 20 % von pH 8,0 auf 3,0. Die Bindungen des pathologischen Gewebskupfers zeigen also erhöhte Labilität bei Zunahme der Wasserstoffkonzentration.

Sowohl bei normalen Gehirnen als auch bei Fällen von WKr reagierte das proteingebundene Cu nur zu einem geringen Grad mit dem Cu-bindenden Agens Na-Diäthylthiocarbamat. Künstliche Cu-Proteine, bei denen das Cu nur an Proteine normaler Gehirne in vitro angelagert wurde, (140) reagierten zu 99 %, sie unterscheiden sich also erheblich von Cu-Proteinen bei WKr.

Durch elektrophoretische Trennung der Extrakte von normalen Gehirnen und solchen Wilsonkranker läßt sich bei

den Wilson-Fällen ein Protein isolieren, das in normalen Gehirnen nicht existiert. Ein Großteil des pathologischen Cu bei WKr ist an Proteine gebunden, die eine elektrophoretische Mobilität ähnlich der β -Globuline besitzen, während die normalen Cu-Proteine größere Mobilität zeigen. Proteinextrakte normaler Gehirne (bei pH 8,2) erreichen und überschreiten, sogar die Fähigkeit ähnlichen Materials von Fällen mit WKr, zugefügtes Cu zu binden.

Die Resultate dieser Untersuchungen stimmen mit der Hypothese überein, wonach bei WKr das pathologische Gehirnkupfer an Proteine gebunden wird, die normalerweise frei von Cu sind, und wonach die neurologischen Symptome der Krankheit auf inhibitorische Effekte des Cu auf die enzymatische Aktivität eines oder mehrerer dieser Proteine zurückzuführen ist.

Kupferstoffwechsel:

Cu ist für den menschlichen Stoffwechsel essentiell. Aus menschlichen Geweben wurde mindestens sieben verschiedene Cu-Proteine isoliert, die spezifische chemische und physiologische Eigenschaften besitzen. Doch wirkt ein Übermaß an Cu toxisch. Es wird noch gezeigt werden, daß die Gefahr für den Körper nicht im Cu-Mangel besteht, sondern in seiner Toxizität. (162)

Bei Untersuchungen natürlichen, (28, 47, 59, 89, 155, 207) als auch experimentell (9, 32, 36, 54, 58) gesetzten Cu-Mangels bei den verschiedensten Tierspezies wurden Störungen in mindestens fünf biochemischen Reaktionsabläufen beobachtet:

1. Unter Verwendung von radioaktivem Eisen konnte nachgewiesen werden, daß im Gastrointestinaltrakt weniger Eisen resorbiert wird, woraus dann ein Eisenmangel resultiert. Anämien und eine Abnahme der Cytochromoxydaseaktivität sind die hauptsächlich Auswirkungen des Eisenmangels bei solchen Tieren. (4, 58, 66, 89) Auch die Utilisierung parenteral zugeführten Eisens ist herabgesetzt, obwohl der Gesamteisenumsatz 5 mal so groß als normal sein kann. (28) Wird solchen Tieren Cu zugeführt, so erfolgt eine Korrektur dieser Abnormitäten. (32)

2. Bei unter Cu-Mangel stehenden Ratten, wurde ein Defekt in der Synthese von Phospholipiden beobachtet. Herabgesetztes Bindungsvermögen von Koenzym-A-aktivierten Fettsäuren an Glycerinphosphat, mag der Grund dieser Störung sein.
 3. Bei Hühnern, Hunden und Schweinen wurde eine Störung der Osteoblastentätigkeit festgestellt. (9, 54, 59)
 4. Cu- Mangel geht bei Schafen mit einer Abnormalität der Wolle einher, deren Ursache einem Defekt der Querverbindungen des Keratins zugeschrieben wird, welche normalerweise durch Disulfidbindungen erfolgt. (189)
 5. Bei Ratten und Schafen wurde Achromotrichie beobachtet, was auf verminderte Konzentration des kupferhaltigen Proteins Tyrosinase zurückzuführen sein dürfte. (59, 189)
- Die wichtigsten pathologischen Effekte des Cu-Mangels bei Tieren sind eine von der Fe-Mangelanämie nicht unterscheidbare Anämie oder normochrome und normozytäre Anämie. (32, 33, 207) Außerdem eine Demyelinisierungskrankheit, deren Ursache sowohl im anomalen Phospholipidstoffwechsel, als auch in der Verminderung der Cytochromoxydaseaktivität liegen kann. (54, 58) E. F r i c k und F. L a m p l sahen dagegen bei experimentellen Untersuchungen an Ratten, bei denen durch Cu-arme Vollmilchdiät ein Cu-Mangel erzeugt wurde (von durchschnittl. Serum-Cu 245,83% auf durchschnittl. 51,43%) weder nach dem klinischen Bild, noch auf Grund der histologischen Untersuchung irgendwelcher Schäden am ZNS. (56) Die Versuchsdauer erstreckte sich über 3 Generationen. Obwohl der Cu-Mangel hochgradig war, hatte er keinen Einfluß auf die normale Entwicklung der Rattengehirne. Allerdings ließ sich bei allen Tieren regelmäßig eine Anämie von etwa 60-70 % nach Sahli erzeugen. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß sich das Problem der Entmarkungskrankheiten des ZNS nicht über den Weg eines reinen Cu-Mangels vorantreiben lassen wird.
- Schließlich wurden Fertilitätsstörungen bei Ratten gesehen. (176) Keine dieser auf Cu-Mangel beruhenden Störungen bei Tieren wurden jemals beim Menschen beobachtet; auch sind keine Zustände bekannt, die beim Menschen zu einem absoluten Cu-Mangel führen. (10, 31, 145, 162)

Bei den oben erwähnten Cu-Proteinen ist das Cu sehr fest an den Proteinanteil gebunden, es ist nicht dialysierbar, passiert Ionenaustauscher und reagiert träge, wenn überhaupt mit Agentien, die Cu-Komplexe bilden. Die Cu-Protein - Bindung bei vier dieser Proteide wird weder durch Diäthyl-dithio-carbamat (DTC), noch durch eine Wasserstoffionenkonzentration von 10^{-4} mol gelöst. An Proteine nur komplex gebundenes Cu wird unter diesen Bedingungen sofort frei. Wird Cu durch H-Ionen, DTC oder Cyanidionen aus dem Proteid entfernt, verliert dieses bei 4 Verbindungen seine Enzymaktivität, oder das Absorptionsspektrum wird verändert, oder beides. C. verliert seine Enzymaktivität und sein Absorptionmaximum bei $605\text{m}\mu$. Cytochromoxydase verliert die Enzymaktivität und seine charakteristische Absorption bei $445\text{m}\mu$ (195). Ähnliches gilt für das Cu-Protein der Leber und die Tyrosinase. (196) Wird Cu von C. oder dem CuPL unter bestimmten Bedingungen abgetrennt, so kann jedes dieser Apoproteine mit Cu spezifisch wieder zum nativen Protein kombinieren, ohne daß eine Änderung seiner Eigenschaften eintreten würden. (196, S. 36; 62) Die unterschiedlichen Charakteristiken der beschriebenen Proteine deuten darauf hin, daß es sich um verschiedene Verbindungen handelt. Im Falle der Tyrosinase und des C. gibt es Menschen, die im recessiven Erbgang ein Fehlen oder eine Verminderung eines dieser Proteine erworben haben. Klinisch tritt Albinismus in einen, WKr im anderen Fall auf. Nichts deutet bei diesen Patienten auf das Fehlen auch anderer Cu-Proteide hin. So wies P o r t e r bei einem Wilson-Patienten einen normalen Gehalt an Cerebrocuprein nach, C a r t w r i g h t beobachtete einen normalen Gehalt an Erythrocuprein in den Erythrocyten eines anderen Patienten. Nach dem heutigen Stand der Genealogie bewirkt ein Gen die Synthese eines Proteins oder nur einer Polypeptidkette, daraus folgt, daß sowohl C. und Tyrosinase verschiedene Proteine sind und daß sie sich auch von den, in der o.a. Tabelle aufgeführten, unterscheiden. Was die Toxizität von Cu anlangt, so kann sie zu akuten

und chronischen Cu-Vergiftungen führen, doch sind beide ungewöhnlich und selten. (45) Eine akute Vergiftung wird womöglich durch Erbrechen und Diarrhoe vermieden, die gewöhnlich der Einnahme von mehr als 10-15 mg in einer Dosis folgen und so wenig Cu zur Resorption übrig lassen. Tritt doch Intoxikation auf, so kommt es schließlich zu einer hämolytischen Anämie, (11) wie sie neben Leberveränderungen und neuralen Degenerationen auch beim Tier unter experimenteller Cu-Vergiftung festgestellt wurde. (3, 34, 42, 67, 163) Es ist auch bekannt, daß ein konstant erhöhter Cu-Spiegel funktionelle, histologisch faßbare Leberschäden hervorruft, die zum Tode führen können. (5, 163) S c h e i n b e r g nimmt an, daß HLD und WKr und die chronische Cu-Vergiftung beim Menschen identisch sind. Fast alle Patienten mit dieser Krankheit haben, in einigen Fällen sogar bis zu 100 x höhere Cu-Konzentrationen in ihren Geweben. (17, 34, 42, 67, 163) Wenn Aufnahme und Resorption des Nahrungskupfers bei solchen Patienten reduziert werden und die Ausscheidung über die Niere beschleunigt wird tritt eine sichere und bleibende Besserung in der neurologischen Symptomatik ein. (43, 46, 107, 128, 164, 197, 198) Eine Besserung der Lebererkrankung wurde bei den meisten Patienten nicht beobachtet ,doch wurde bekannt, daß eine solche therapeutische Erhöhung der Cu-Ausscheidung den Ausbruch der Erkrankung bei homozygoten Trägern des Wilson-Gens verhindern kann.

Zu einem Cu-Mangel beim Menschen wird es nur sehr selten kommen; denn setzt man die täglich aufgenommene Eisenmenge mit der Gesamtmenge im Körper in Relation (12-15 mg: 4000-5000 mg), desgleichen die tägliche Cu-Menge zur Gesamt-Cu-Menge, so findet man, daß relativ 15 x soviel Cu als Eisen in der Nahrung enthalten ist. Auch können schon etwa mit 100 ml Blut 1,0-1,25 % des Gesamteisens verloren werden, während der Verlust von Cu/100 ml Blut zu vernachlässigen ist. (0,067-0,13 %)

Wie steht es nun mit der Toxizität? Pro Jahr nehmen wir ungefähr 10 x soviel Cu mit der Nahrung auf, als die gesamte Cu-Menge des Körpers beträgt, dazu noch einen unbekannten Anteil, der von Gegenständen der Speisezubereitung stammt. (40) Um Vergiftungen zu vermeiden, muß praktisch das ganze Nahrungs-Cu wieder mit den Faeces ausgeschieden werden, entweder dadurch, daß praktisch nichts davon resorbiert wird, oder, daß das resorbierte Cu wieder in den Darm ausgeschieden wird. Welcher der beiden Wege beschritten wird, ist noch unsicher, da Studien mit radioaktivem Cu nur wenige Tage ausgeführt werden können, da das gewöhnlich zur Verfügung stehende Isotop Cu 64 nur eine Halbwertszeit von 12,8 h hat. Anhand derartiger Versuche konnte jedoch nachgewiesen werden, daß über den Darm größere, als vom Körper benötigte Mengen an Cu aufgenommen werden. (11, 29, 93, 123) Es scheint somit, daß der Körper einen Mechanismus zur Cu-Ausscheidung über den Darm besitzt, der verhindert, daß die relativ hohe Nahrungs-Cu-Aufnahme toxisch wirkt. Vier Gründe lassen es wahrscheinlich erscheinen, daß C. an diesem Mechanismus beteiligt ist:

1. Mangel oder sogar Fehlen von C. finden wir bei fast allen Wilson-Patienten. (12, 35, 165, 199) Mit wenigen Ausnahmen (35, 52, 198) haben sie 0-15 mg C. pro 100 ml Plasma, während der Gesunde gewöhnlich 20-35 mg / 100 ml besitzt.
2. Der Mangel an C. besteht wahrscheinlich lebenslang. Er wurde bei 7 Kindern vor Auftreten der ersten Krankheitssymptome entdeckt. (60, 107, 164)
3. Solche asymptomatischen und hypocæruropasminotischen Kinder zeigen keinerlei klinische Erscheinungen, die auf eine andere physiologische Rolle für C. hindeuten würde.
4. Da, wie erwähnt, ein Gen nur ein Protein synthetisiert, (71, 91) und bei dieser autosomal recessiven Erbkrankheit die C-Synthese defekt ist, ist es nicht anzunehmen, daß eine zweite Proteinabnormalität vorliegt, es sei denn ein

Abkömmling von C. In der Tat waren bei daraufhin untersuchten Patienten alle anderen Cu-Proteine normal. (196, S. 36; 33)

Mechanismus beim Gesunden: Nach Resorption im Intestinum wird ein Großteil des aufgenommenen Cu in der Leber gespeichert, um in Min.- Std. in das Cu-Protein der Leber (CuPL) eingebaut zu werden. Bis hierher scheint der Mechanismus beim Gesunden und beim Wilson-Patienten (WP.) identisch zu sein, außer daß der Cu-Gehalt des CuLP beim WP. beträchtlich höher liegt als beim Gesunden.

Beim Gesunden erscheint oral aufgenommenes Cu 64 als freies Cu in hoher Konzentration im Blut. Während seine Konzentration schnell abnimmt, erscheint es erneut als Teil des C.-Moleküls, was darauf hindeutet, daß ein beträchtlicher Teil des CuPL- Kupfers beim Gesunden auf C. transferriert wird. An ein Molekül vom MG 150 000 gebunden, diffundiert wenig Cu in inter- und intrazelluläre Räume. Wahrscheinlich in der Leber oder in der Darmwand wird Cu wieder vom C. befreit und ausgeschieden. Beim WP scheint die Übertragung des Cu vom CuPL auf C. blockiert zu sein. Ein Teil des Leberkupfers gelangt ins Plasma, aber, nicht an C. gebunden, diffundiert es relativ leicht in inter- und intrazelluläre Räume, als auch in Faeces, Urin, Liquor und andere Körperflüssigkeiten. Vieles wird sicherlich ausgeschieden, aber mehr als beim Gesunden tritt in die Zelle ein. Wenn auch diese Menge nicht viel mehr als beim Normalen ist, so könnte doch im Laufe der Jahre ein beträchtlicher Überschuß an Gewebskupfer resultieren, und damit die charakteristischen pathologischen Erscheinungen der WKr hervorrufen. Vier Punkte scheinen nun nicht mit der beschriebenen hypothetischen Rolle des C. übereinstimmen: 1. Das Alter zu Beginn und die Schwere der Erkrankung sind nicht gut korreliert mit der Konzentration des C. im Serum. (35)

2. Personen mit einigen anderen Zuständen können einen Mangel an C. aufweisen. (125)

3. Bei einer Anzahl von WP wurde nachgewiesen, daß sie einen normalen C.-Spiegel besitzen. (52, 153, 159, 198) Es gibt eine zusätzliche Gruppe, bei der die C.-Konzentration nur wenig geringer ist als beim Normalen. (35)

4. Die Eltern von WP, die für das abnorme Gen heterozygot sind und bei denen man selten, wenn überhaupt den Ausbruch beobachtete, zeigen gelegentlich C.-Konzentrationen, die von den niedrigen Werten charakteristischer Patienten nicht zu unterscheiden sind. (9 mg / 100 ml) (17, 35, 196, S.133)

Für die angebotene Hypothese sprechen jedoch zwei Erklärungen:

1. Eine Erhöhung der Östrogenaktivität endogener oder exogener Art, wie z.B. in der Gravidität kann die Serum-C.-Konzentrationen sowohl Gesunder als auch bei einigen Patienten mit WKr erhöhen. (1, 12, 35, 51, 90, 95, 105, 121, 154, 160, 184) Da eine Leberdysfunktion den Oestrogenspiegel erhöht und eine solche in den späteren Stadien der Wkr oft vorkommt, mag eine normale C.-Konzentration bei einem Patienten darauf zurückzuführen sein. (52, 159) S c h e i n b e r g beobachtete einen Patienten, dessen charakteristisch niedrige C.-Konzentrationen auf normale Werte stiegen als die Leber insuffizient wurde.

2. C. ist wie Transferrin, Haptoglobin, Albumin und Haemoglobin heterogen. (23, 44, 128, 190) Beim Menschen sind einige molekulare Varianten beschrieben, die in so charakteristischen Eigenschaften wie Absorptionsspektrum, Oxydaseaktivität und Cu-Gehalt identische sind, sich aber im elektrophoretischen und chromatographischen Verhalten unterscheiden.

Es ist möglich, daß es C.-Varianten gibt, die die Eigenschaften besitzen, nach denen das Protein bestimmt wird - blaue Farbe, immunchemisches Verhalten, Oxydaseaktivität - aber die ~~es~~, welche Veränderungen am Molekül auch immer Schuld sein mögen, nicht die normalen physiologischen Eigenschaften besitzen. Eine gewisse Bestätigung findet sich in der Beschreibung eines Patienten, bei dem zumindest elektrophoretisch eine abnorme Variante festgestellt wurde.

(Morell u. Scheinberg, unveröffentlichte Beobachtung) Damit scheint auch geklärt, warum Heterozygote trotz niedriger C.-Konzentration gesund bleiben. Ein Teil ihres C. ist ja qualitativ normal, während ein Patient mit demselben C.-Spiegel nur eine abnorme Variante haben kann.

Das kupferbindende Protein der Leber (CuPL):

Die Eigenschaften von Cu-Verbindungen der Säugetierleber wurde in der Vergangenheit von verschiedenen Forschern untersucht. So isolierten Mann und Keilin (118) 1938 aus Ochsenleber ein beinahe farbloses Protein, das sie Hepatocuprein nannten, und das 0,34 % Cu enthielt. 1953 erhielten Mohamed und Greenberg (127) ein blaugrünes Cu-Protein in kristalliner Form aus Acetonpräzipitierten Extrakten von Pferdelebern, mit einem Cu-Gehalt, der zwischen 0,3 - 0,4 % schwankte. 1957 bewiesen Uzman und Mitarbeiter anhand von Dialysenstudien und Papierelektrophoresen die Existenz eines Proteins oder Peptids in den Lebern von WP, das sich durch erhöhtes Cu-Bindungsvermögen auszeichnete. (192)

Morell und Mitarbeiter untersuchten ein Cu-Protein, das den höchsten Cu-Gehalt im Überstehenden eines Homogenates aus menschlicher Leber besitzt. Die Methode der Gewinnung der Fraktion L-D6, die das CuPL enthält, wird beschrieben. (103, 136, 165, 187) Cu-Analysen von autopsisch und bioptisch gewonnenen Leberproben von WP und autopsischen Leberproben normaler Kontrollpersonen, die nicht an einer Leberkrankheit gestorben sind, ergeben, daß sowohl das Gesamt-Cu, als auch lösliches und unlösliches Cu bei WP auf das 6 - 60 fache erhöht sind; während der Gehalt von L-D6 Protein in den Lebern von WP nicht bedeutend höher oder niedriger als in der Kontrolllebern ist, ist der Cu-Gehalt des L-D6 Proteins bei Patienten beträchtlich höher. (Kontrollleber 0,13 %Cu, Wilson-Leber 0,2; 0,96; 1,20; 2,72 % Cu)

Eigenschaften von L-D6: Cu ist sehr fest an den Proteinanteil gebunden. Es kann weder mittels Dialyse, noch durch Kation- und Anionenaustauscher abgespalten werden. Es reagiert nicht direkt mit DTC. Das Protein hat ein charakteristisches UV- Spektrum mit einem breiten Gipfel bei 270-275 $m\mu$, der bei der L-D6 Fraktion von WP fehlt und durch eine Inflektion bei 255-265 $m\mu$ ersetzt ist. Addition von Cu^{2+} zu L-D6 von normalen Kontrollpersonen ergibt eine starke Annäherung der Extinktionskurve an die der WP. Umgekehrt nähert sich die Kurve der WP nach entzug des gesamten Cu^{2+} stark derjenigen des unbehandelten Kontrollmaterials. Titration der SH-Gruppen des L-D6 durch p-Mercuribenzoat (PMB) ergibt eine relativ hohe Zahl von SH-Gruppen für ein Protein. Das Cu scheint an diese Gruppen gebunden zu sein, denn nach Behandlung mit PMB reagiert das Cu der L-D6 Fraktion direkt mit DTC, ist ultrafiltrierbar und an Ionenaustauscher absorbierbar. Analysen der Aminosäuresequenz ergaben eine überraschende Übereinstimmung bei Kontrolleber und Leber der WP. Der einzig wirkliche Unterschied der L-D6 Fraktion bei Gesunden und WP liegt also nur in dem höheren Cu-Gehalt dieses Proteins bei letzteren. (196, S. 36)

Kupferpassage durch Membranen:

Bei normalen Individuen wird Cu im Serum als integraler Bestandteil des C.-Moleküls transportiert, und nur ein kleiner Prozentsatz ist komplex an Albumin gebunden, während bei WP das Gegenteil der Fall ist. (11, 13, 48) Man nimmt heute gemeinhin an, daß komplex an Albumin gebundenes Cu frei in die Gewebe diffundiert und durch die Niere ausgeschieden werden könne. Im Gegensatz zu an C. gebundenem Cu reagiert es direkt mit DTC. Jedoch zeigten E a r l und Mitarbeiter, daß, wenn man radioaktives Cu dem Serum von Gesunden oder WP zufügt, nur ein kleiner Prozentsatz in vitro eine Cellophanmembran passiert.

Auch kann darauf geschlossen werden, daß das Cu, das im Urin ausgeschieden wird, nur ein kleiner Prozentsatz des albumingebundenen Cu ist, das beim Normalen und beim WP in den Glomerula filtriert wird. Anders ausgedrückt, der Hauptteil des direkt reagierenden Cu wird also nicht filtriert, oder wird in der Nierentubuli wieder rück-resorbiert.

Die endogene Cu-Clearance beim Gesunden und beim WP kann durch Applikation von Penicillamin (Pm) verändert werden, und zwar nicht nur durch Mobilisation albumingebundenen Cu, sondern auch durch Abdissoziieren von Cu vom C.-Molekül.(200) So wurde nach Applikation von 600 mg D-Pm bei 6 gesunden Individuen ein Abfall des Plasmakupfer-spiegels von 14 % beobachtet, ein Prozentsatz, der das direkt reagierende Cu im Plasma überschreitet; der mittlere Abfall bei 4 WP war sogar 39 %. Die Clearance stieg von 0,015 auf 0,98 ml/min beim Normalen und von 0,56 auf 19,2 ml/min beim WP.

Die Resultate der Ultrafiltrationsstudien wurden überprüft, indem das im Plasma verbliebene Cu mit dem des Filtrates verglichen wurde. Nach Ultrafiltration des Cu ist der Anteil des Cu im Filtrat dadurch eingeschränkt, daß das Metall, selbst wenn es frei diffundieren kann, in der Plasmaflüssigkeit auf beiden Seiten der Membran zu gleichen Teilen vorhanden sein wird. Wenn also Cu zu 100 % diffusabel ist, und 75 % Plasmaflüssigkeit filtriert ist, werden wir 75 % des Cu im Filtrat finden. Die Resultate werden deshalb in Prozent filtrierbaren Cu angegeben und nicht als Prozent gefilterten Cu. Dasselbe gilt für die Ergebnisse der Dialysenstudien.

Resultate: Bei 10 Studien an sechs normalen Individuen war die normale Plasma-Cu-Konzentration im Durchschnitt $132,6 \mu\text{g} / 100 \text{ ml}$, wovon nur 4 % frei diffusabel waren. Nach der Inkubation mit Pm fanden sich 29 % im Glomerulus-Filtrat, was darauf schließen läßt, daß 2 von 8 Cu-Atomen des C. mobilisiert wurden. Bei Dialysenstudien

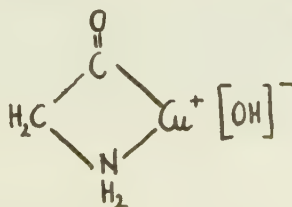
mit Pm waren sogar 37 % des Cu diffusabel geworden. Bei 12 Filtrationen mit Serum von 7 WP war der durchschnittliche Plasma-Cu-Spiegel $42,3 \mu\text{g} / 100 \text{ ml}$, davon waren 18 % diffusabel, nach Inkubation mit Pm sogar 87 %. Dialysenstudien bestätigen diese Ergebnisse. Vorläufige Resultate mit gereinigtem C. bestätigen die Ansicht, daß Pm Cu aus dem Molekülverband des C. löst, was mit einem Verlust der blauen Farbe, sowie der Absorptionsspitze bei $610 \text{ m}\mu$ im Spektrum einhergeht. (196, S. 43)

Kupfer als Enzymgift:

Die erwähnten Auswirkungen des Cu-Mangels sind aus der Tatsache verständlich, daß Cu essentieller Bestandteil einiger Enzyme, etwa Tyrosinase oder Cytochromoxydase ist. (58, 64)

Daß Cu toxische Effekte hervorrufen kann, mag vielerlei Ursachen haben. Es kann z.B. einen antagonistischen Effekt zu anderen Metallen haben, wie etwa der Antagonismus K-Ca bei der Regulation des Herzschlages, wie er von R i n g e r demonstriert wurde. (149) So konnte C h r i s t i e und Mitarbeiter an Studien mit isolierten Mitochondrien des Gehirns einen Co-Cu Antagonismus wahrscheinlich machen. (37)

Cu und andere Schwermetalle sind für ihre inhibitorische Wirkung gegenüber Enzymen bekannt. Schon in der geringen Konzentration von 10^{-6} M tritt diese Wirkung auf, was auf eine Bindung des Metallions mit dem aktiven Zentrum des Enzyms hinweist. Studien über die Reaktion von Cu mit Proteinen haben eine Anzahl verschiedener Reaktionstypen ergeben. So bildet Cu mit Aminosäuren Chelate, mit Glycin bildet es z.B. einen Viererring:



Es bildet auch Chelate in Form sehr stabiler 5-Ringe, die Schwefel enthalten. Es reagiert auch mit der Peptidbindung, desgleichen mit der Imidazolbindung, wie sie in der Seitenkette des Histidins vorhanden ist. Es bindet sich fest an das Dipeptid Glutathion. Es reagiert mit SH-Gruppen, so wird etwa Isocitronensäuredehydrogenase in Gegenwart von Cu oxydiert.

Die beschriebenen Reaktionen lassen seine inhibitorische Wirkung klar erkennen. Etwa die Eigenschaft sich mit Glutathion zu verbinden, wäre extrem toxisch, da Glutathion Coenzym der Triosephosphatdehydrogenase ist. Unwirksamkeit dieses Enzym hätte einen Zusammenbruch der Glykolyse in der Zelle zur Folge.

Auch die Blockierung von SH-Gruppen könnte sich für die Zelle als tödlich erweisen, so wird z.B. die Isocitronensäuredehydrogenase, ein Enzym des Citronensäurezyklus, in Anwesenheit von Cu stärkstens inhibiert, was ein Sistieren der Pyruvatoxydation zur Folge haben dürfte. Wenn also der Cu-Gehalt eines Gewebes ansteigt, kann es schließlich zur Inhibition der Glykolyse und des Citronensäurezyklus kommen, die Zelle wäre ihrer Energielieferanten beraubt, was ihr Absterben zur Folge hätte. (196, S. 49)

Entwicklung unseres Wissens über Caeruloplasmin:

Fehlen oder Mangel an funktionsfähigem C. spielt bei der HLD eine so entscheidende Rolle, daß es wichtig erscheint, über die bis jetzt gewonnenen Erkenntnisse ausführlich zu berichten.

Die Arbeiten von H o l m b e r g und L a u r e l l über dieses Cu-Proteid sind auch heute noch hochaktuell und in den letzten Jahren konnten nicht viele neue Erkenntnisse hinzugefügt werden. (82-86)

C. ist ein Cu-Proteid der α_2 -Fraktion des menschlichen Serums, es besitzt ein MG von etwa 151000, sein MG ist also ungefähr viermal so hoch wie das von Hämocuprein.

C. ist jedoch kein Polymer von Hämocuprein. Wie Erythro-cuprein und Hepatocuprein (86, 120) enthält C. 8 Atome Cu pro Molekül. Vier seiner Cu-Atome können in vitro reduziert werden, worauf dann die Bindung der übrigen Cu-Atome verändert zu sein scheint. Dies veranlaßt zu der Annahme, die Cu-Atome kämen als funktionelle Paare vor. Ein viertes Cu-Proteid, das von P o r t e r und F o l c h 1957 (142) aus menschlichen Gehirnen isolierte Cerebro-cuprein, unterscheidet sich von den o.a. durch die geringere Festigkeit seiner Cu-Protein-Bindung: Es reagiert mit dem komplexbildenden Agens DTC direkt.

Vehikel-Funktion d. C.: C. enthält beim normalen Erwachsenen etwa 96 % des Serum-Cu. Der geringe nicht C.-gebundene Anteil des Serum-Cu ist wahrscheinlich nur lose an Albumine gebunden.

Studien über die Lebensdauer des C. von B e a r n und K u n k e l 1954 (13) mit Cu 64 lassen diese als ziemlich kurz erscheinen, was auf eine Transportfunktion hindeuten würde. Dieselben Autoren machten 1955 die Beobachtung, daß bei WF (mit typischen niedrigem C.-Spiegel im Serum) nach iv.-Injektion von Cu, eine niedrigere Cu-Ausscheidung via Faeces als beim Normalen erfolgt. (14) Wenn Cu-Transport durch C. stattfindet, könnte er dazu führen, daß im Übermaß aufgenommenes Cu mit der Galle ausgeschieden würde. Die Beobachtung von M o r e l l und S c h e i n b e r g (129, 165, 166) daß 4 Cu-Atome des C. durch Cu⁺⁺-Ionen ausgetauscht werden können, nachdem C. Mittels Ascorbinsäure reduziert worden war, fand allerdings bei unphysiologischem pH (pH 5,8) statt, und es bleibt noch nachzuweisen, ob ähnliches auch im Organismus stattfindet.

Enzymatische Funktion: C. erinnert an eine Laccase, sein bestbekanntes Substrat ist p-Phenylendiamin, aber selbst mit PPD ist seine Aktivität, verglichen mit der einer Laccase, nicht sehr hoch. Mit physiologischen Substraten, wie Adrenalin ist seine Aktivität so gering, daß es kaum von phys. Bedeutung zu sein scheint. Möglicherweise ist die

enzymatische Aktivität von C. sehr hoch, und nur das Substrat ist immer noch unbekannt. E h r e n s v ä r d (196, S. 67) fand, daß C. einen Metaboliten von Tryptophan bei Anwesenheit eines organischen Katalysators mit großer Intensität angreift. Alles in Allem, erscheint die Enzymaktivität des C. noch ziemlich ungeklärt.

C. als Träger anderer Substanzen als Cu: H o l m b e r g beobachtete, wie einige bekannte, biologisch aktive Amine als kompetitive Inhibitoren bei der Oxydation von PPD durch C. wirken. Es ist deshalb möglich, daß C. mit dem einen oder anderen Amin reagiert und es an Stellen transportiert, wo es ausgeschieden oder entgiftet werden kann. Diese Funktion ist allerdings noch völlig hypothetisch. Immunelektrische Beobachtungen: Normaler Liquor, der die meisten Proteinkomponenten des Plasmas enthält, scheint kein C. zu enthalten. (27) Auch bei Albuminurie ist C. im Urin nicht aufzufinden. Es scheint, deshalb, C. passiere biologische Membranen nur sehr schwer und verlasse den Blutstrom nur unter bestimmten Bedingungen.

Chromatographische Trennung von C.:

Neben einer Anzahl klassischer Methoden zur Reindarstellung von C., (83, 135, 179) werden neuerdings chromatographische Methoden angewandt, um eine endgültige Trennung von Beimengungen zu erzielen. (44; 196, S. 69) Die chromat. Methoden beruhen auf der Beobachtung, daß C. verhältnismäßig fest an Adsorbentien wie Hydroxylapatit (23, 79) und Diäthyl-Aminoäthyl-Zellulose gebunden wird. Je nachdem welche Trennungsmethode verwandt wurde, wird über zwei (23, 44, 191) oder vier verschiedene Typen von C. berichtet. (128) Diese Heterogenität beim C. erscheint umso interessanter, als genetisch bedeutsame Heterogenität beim Hämoglobin (92) und Haptoglobin (177) bekannt sind. C u r z o n vermutet als Ursache der Heterogenität eine Komplexbildung Zwischen C. und dem Adsorbens. (44)

Heterogenität d. C.:

Die von B r o m a n (23) und vielen anderen Forschern bewiesene heterogene Zusammensetzung von C., (44, 79, 128, 191) dessen vier Subfraktionen chromatographisch und elektro-phoretisch unterscheidbar sind, hat Veranlassung gegeben, den Verteilungsmodus dieser Subfraktionen beim normalen Erwachsenen, beim WKr und beim Neugeborenen zu bestimmen. (196; S. 81)

Die Hauptkomponente, das C-Caeruloplasmin (C-C.) beträgt beim Erwachsenen 80 %, die kleinere Komponente, hier C-D genannt, läßt sich wieder in drei Subfraktionen aufteilen: Do, D1, D2. In Bezug auf die spez. enzymatische Aktivität, den Cu-Gehalt und den Cu 64- Austausch in vitro, besteht zwischen C-C und C-D kein Unterschied. Das einzige Unterscheidungsmerkmal ist eine etwas geringere Wandergeschwindigkeit von C-D bei Stärkegel-Elektrophorese (bei pH 5,7) und das verschiedene Elutionsmuster bei Chromatographie mit Hydroxylapatit und DEAE-Zellulose. Zustände mit erhöhtem C.-Gehalt unterscheiden sich qualitativ nicht von den normalen Kontrollen, wenngleich beobachtet wird, daß C-D relativ mehr als C-C zunimmt. Diese Resultate waren ziemlich enttäuschend, da eine ausgeprägtere Divergenz in path. Zuständen erhofft wurde. Zwei bedeutsame Tatsachen konnten jedoch gezeigt werden: 1. C-C und C-D müssen voneinander abhängig sein, da ihre Konzentrationen immer zusammen entweder zu- oder abnehmen. 2. Es wurde gezeigt, daß bei Zuständen mit erhöhter C-Konzentration C-D mehr zunimmt als C-C. Diese gesetzmäßige Abhängigkeit der beiden Subfraktionen voneinander könnte dadurch bedingt sein, daß eine von ihnen entweder eine Vorstufe oder ein Abbau-produkt ist.

Verhältnisse beim Neugeborenen: Bei der Analyse von Nabel-schnurserum wurde überraschenderweise festgestellt, daß hier mehr C-D vorhanden ist, ganz im Gegensatz zum Erwachsenen.

Heterogenität von C. in Sera mit erhöhtem C.-Gehalt (C-C plus C-D) (mg C./ 100 ml Serum)

	C-C	C-D	C-C+C-D	$\frac{(C-D) \cdot 100}{C-C + (C-D)}$
Normale Kontrollpers.	30,4 $\pm$ 5,5	7,6 $\pm$ 1,8	35,6 $\pm$ 7,3	21,2 $\pm$ 1,2
Carcinom				
Myocardinfarkt	51,0 $\pm$ 11,0	21,0 $\pm$ 10,0	72,0 $\pm$ 12,9	28,0 $\pm$ 5,9
Gravidität	70	20	90	22

Heterogenität von C. beim Neugeborenen und Säugling (mg C. / 100 ml Serum)

	C-C	C-D	C-C+C-D	$\frac{(C-D) \cdot 100}{C-C + C-D}$
Neugeborener (Nabelschnurserum)	7,8	16,2	23,9	68
30 Tage alter Säugling	20,0	17,4	37,4	46
90 Tage alter Säugling	34,0	12,6	46,6	25
Wilson'sche Kr.	<1,0	3,0	<4,0	>75
Heterozygote Eltern	23,0	15,0	38,0	40
	22,0	11,0	33,0	33

Außer bei Zuständen mit erhöhtem Gesamt-C.-Gehalt bleibt die C-D-Konzentration während des ganzen Lebens fast konstant. Im Gegensatz zu C-D ist C-C bei der Geburt sehr niedrig, an der unteren Grenze der Messgenauigkeit, und erhöht sich auf das 10 fache während des ersten Lebensjahres. Wenn die C-C-Konzentration des Schwangerenserums mit der von Nabelschnurserum verglichen wird, stellt man einen Gradienten von 10 fest, was wieder darauf hindeutet, daß C. die Placentarschranke nicht passiert. Diese Beobachtung lassen auch darauf schließen, daß die foetale Leber wohl C-D, nicht aber

C-C synthetisieren kann. Transplacentale Passage von C-D kann nämlich kaum die Anwesenheit dieser Komponente beim Neugeborenen erklären, da immer noch ein beträchtlicher Konzentrationsunterschied zwischen Mutter und Kind besteht. Chromatographische Trennung des C. bei WP ergab, daß sie C-D besaßen, während sich C-C nicht mit Sicherheit nachweisen ließ. Das Gesamt-C. der heterozygoten Eltern war normal; während C-C etwas erniedrigt war, war die C-D-Konzentration leicht erhöht. Das Verhältnis $\frac{(C-D) \cdot 100}{(C-C) + (C-D)}$ (norm. ca. 20, hier 33 bzw. 40) war sicher pathologisch. Außer Cu-Speicherung und niedrigem C-Gehalt scheint eine dritte Gemeinsamkeit bei WP und Neugeborenen zu bestehen, nämlich das quantitative Überwiegen von C-D über C-C.

Zusammenfassung: 1. Die Heterogenität von C. ist nicht artfiziell.

2. Die Fraktionen C-C und C-D sind einander korreliert, so daß Erhöhung der einen immer mit Erhöhung der anderen einhergeht.

3. Bei Zuständen mit erhöhtem C. ist die Konzentrationszunahme von C-D größer als die von C-C.

4. Beim Neugeborenen ist C-D vorhanden, während C-C noch fehlt. Die foetale Leber muß also fähig sein, C-D zu bilden.

5. Andererseits ist der Cu-Stoffwechsel beim Neugeborenen anomal, wie die Cu-Speicherung in der Leber beweist. (Cu-Gehalt gegenüber dem Erw. auf das 10 fache erhöht, nämlich ca. 23mg/ 100 g Lebertrockengewicht)

6. Bei WKr sind ähnliche Störungen wie beim Neugeborenen vorhanden.

7. Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge haben gezeigt, daß C-D ein etwas höheres MG hat als C-C (146), was zu erwarten war, da es bei Stärkegelelektrophorese langsamer wandert (178).

8. Man nimmt an, daß die C.-Synthese über ein relativ undifferenziertes Protein durch Cu-Aufnahme zu C-D führt, wovon geringe Mengen ins Blut gelangen. C-D ist möglicherweise das Cu-speichernde Protein der foetalen Leber. Während der Ent-

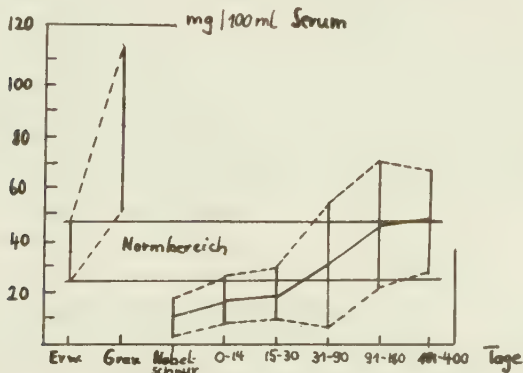
wicklung wird C-D in C-C überführt und in den Blutstrom abgegeben, wobei die Cu-Speicherung in der Leber geringer würde. Bei der WKr könnte hier ein Defekt vorliegen, was die Cu-Speicherung in der Leber und den geringen Serum-C-Gehalt erklären könnte. Was sowohl den Neugeborenen und dem Wilsonkranken fehlt, ist möglicherweise eine Leptidase, die C-D in C-C überführt, indem sie ein niedermolekulares Protein abspaltet.

C. beim Neugeborenen:

Wie erwähnt besitzt der Neugeborene nur Spuren von C. in seinem Blut. (78, 138, 158, 171) Seine C.-Konzentration erreicht nur ein Drittel der normalen Erwachsenenkonzentration und nur ein Achtel der Schwangerenkonzentration. Die mittlere Konzentration des normalen Erwachsenen ist etwa 0,024 - 0,035 g/100 ml Serum. Gelegentliche Werte, die weit darüber liegen, (1-2%) können auf unerkannte leichte Infekte zurückzuführen sein, die eine beachtliche Steigerung der C.-Konzentration zur Folge haben. Während der Schwangerschaft erhöht sich die C.-Konzentration auf mehr als das Doppelte der normalen Erwachsenenkonzentration; diese Erhöhung scheint auf die hormonale Stimulation zurückzuführen sein. (2, 105, 121, 158, 161, 167) Die niedrigen C.-Konzentrationen des Neugeborenen steigen im Verlauf des ersten Trimenons linear an, um mit ca. 90 Tagen Erwachsenenwerte zu erreichen. Daraus ergibt sich, daß die Diagnose nicht vor dem 3. Lebensmonat auf Wilson gestellt werden kann, ganz im Gegensatz zur Galaktosämie und zur Phenyl-Pyruvat-Oligophrenie, wo die Diagnose schon bei der Geburt gestellt werden kann. Die gewaltige Diskrepanz zwischen mütterlicher und foetaler C.-Konzentration schließt die transplacentale Passage aus. (78) Ein Konzentrationsgefälle besteht nicht im Hinblick auf freies Cu, welches die Placentarschranke durch Diffusion zu überwinden scheint. (171) Aus diesen Beobachtungen kann geschlossen werden, daß C. im foetalen

Leben nicht gebildet wird, was umso erstaunlicher ist, da ja die Oestrogene, die für den erhöhten C.-Gehalt während der Schwangerschaft verantwortlich gemacht werden, die Placenta passieren. Auch Cu-Mangel kann für die mangelnde C.-Synthese nicht als Ursache angenommen werden, da gezeigt werden konnte, daß die Neugeborenenleber ca. 10 x soviel Cu als die des Erwachsenen enthält. Mit der Zunahme der C.-Konzentration geht ein Abfall des Cu-Gehalts der Leber einher. Heute nimmt man an, daß der langsame Anstieg der C.-Synthese auf ein verzögertes Ingangkommen der Apoproteinsynthese zurückzuführen ist, wie sie kürzlich auch für eine Anzahl anderer Enzyme nachgewiesen werden konnte. (147, 148) Die angeführten Werte der C.-Konzentrationen wurden nach einer modifizierten enzymatischen Methode nach R a v i n (144) gewonnen. Die Methode mißt die Oxydation von PPD zu einem roten Farbstoff mit einem Extinktionsmaximum bei 530 m ; sie kann in jedem Routinelaboratorium ausgeführt werden. (196; S. 81)

Caeruloplasmin: Normalwerte



Oxydaseeigenschaften von C.:

C. besitzt oxydatische Eigenschaften gegenüber einer Reihe von Substraten. (44, 84, 114, 143, 157) Die Substrate sind gewöhnlich Substanzen, die in Chinone oder Chinon-Imine übergeführt werden können. Von physiologischem Interesse sind davon 5-Hydroxy-Tryptamin, Adrenalin und DOPA

doch wurde bis jetzt noch nicht nachgewiesen, ob sie auch in vivo von C. oxydiert werden

Bei einer Untersuchung der Oxydaseeigenschaften gewann C u r z o n das C. aus der G₂-Fraktion menschlichen Plasmas, nach einer selbstentdeckten Methode. (44) Das gewonnene C. hatte die Charakteristik $\frac{E_{605}}{E_{280}} = 0,040-0,044$. Als Substrat wurde N.N.Dimethyl-p-Phenylendiamin verwandt. Die Aktivität wurde mittels der optischen Absorption des farbigen Reaktionsprodukts bei 550m μ gemessen. Das pH-Optimum war 5,5, was mit Beobachtungen von H o l m - b e r g und L a u r e l l bei Verwendung vieler anderer Substrate übereinstimmt. (83) Die Aktivität war direkt proportional der zugefügten Menge von C. und der Inkubationszeit mit dem Substrat unter verschiedenen Bedingungen. Die Anionen SCN⁻, F⁻, Cl⁻, Br⁻ und SO₄⁻⁻ wirkten der Reihe nach in abnehmender Stärke als Inhibitoren der Oxydation. Die Inhibition mit Cl⁻-Ionen blieb die gleiche, ob LiCl, KCl oder NaCl benutzt wurde. Auch war sie unabhängig von einer Chloridvorbehandlung. Wichtig war nur die Cl⁻-Konzentration während der Inkubation mit dem Substrat. Desgleichen haben inhibitorische Effekte auch Acetat-Puffer, Oxalat und Malonat u.a. Oxalat inhibiert am stärksten, dann das schwächer chelatbildende Malonat. Eine Anzahl von Metallen hat bei niederer Konzentration augenscheinlich aktivierenden Effekt auf die oxydat. Aktivität von C. Der Vergleich der Wirkung verschiedener Metalle ist schwierig, da bei etwas höheren Konzentrationen schon die inhibitorische Wirkung auftritt. Jedoch mit 2 mikromol war die Reihenfolge der Aktivierung Fe⁺⁺ Ni⁺⁺Zn⁺⁺Co⁺⁺. Bei dieser Konzentration hatten Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ Mn⁺⁺ und Cu⁺⁺ keine Wirkung. Fe⁺⁺ hat bei weitem die stärkste aktivierende Wirkung, was auf ein gekoppeltes Fe-C.-Oxydationssystem zurückzuführen sein kann. C. oxydiert Fe⁺⁺ zu Fe⁺⁺⁺, welches seinerseits das Substrat oxydiert, wobei es wieder zu Fe⁺⁺ reduziert wird. Bei

Experimenten mit konzentrierteren Enzymlösungen konnten gezeigt werden, daß während der Oxydation zu Fe^{++} , 1 Atom Fe^{++} / Atom C.-Cu beinahe eine komplette Entfärbung des C. bewirkte. Bis zu 10 Atome Co oder Ni / Atom C.-Cu gaben keine Entfärbung.

Bei Verwendung von 5-Hydroxytryptamin als Substrat scheint kein gekoppeltes Fe-C.-System vorzuliegen, während die Oxydation von 5-Hydroxy-Indolessigsäure durch C. wieder eisensensitiv ist.

Enzymaktivierung durch geringe Konzentrationen von Metallionen und Inhibition bei höheren Konzentrationen wird oft beobachtet. Auch Fe^{++} Ni^{++} und Zn^{++} zeigen diesen Effekt. (Fe^{++} 200 μM : 43% Inhibition)

Hg^{++} , Al^{+++} und In^{+++} sind starke Inhibitoren:

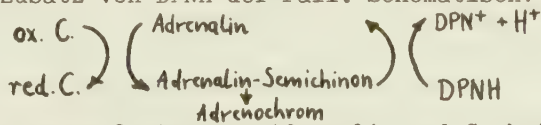
Hg^{++} 10 μM 50% Inhib.

Al^{+++} 25 μM 50% "

In^{+++} 2,5 μM 50% "

Die Oxydation von Adrenochrom wird durch Fe^{++} erhöht, durch EDTA (Äthylendiamin-Tetra-Essigsäure) stark verringert, wenn auch nicht ganz aufgehoben.

W a l a s konnte zeigen, daß die Oxydation von Adrenalin zu Adrenochrom mittels C. inhibiert wird, wenn man eine Verbindung zusetzt von der bekannt ist, daß sie durch einen elektorenübertragenden Schritt oxydiert wird. Dies ist bei Zusatz von DPNH der Fall. Schematisch:



Wenn DPNH einem System von Adrenalin und C. bei pH 6,0 zugesetzt wird, wird DPNH und H⁺ oxydiert, wie die Abnahme der optischen Dichte bei 340 m μ zeigt. Die Spezifität dieser Reaktion wurde durch Zugabe von Alkoholdehydrogenase und Äthanol nachgewiesen, wobei DPN⁺ wieder reduziert wird. Die gleichen Resultate wurden mit p-Phenylendiamin als Substrat erhalten. Bei Weglassen

entweder des Substrats oder von C. aus dem System, findet die Oxydation von DPNH nicht statt.

Wenn kein DPNH vorhanden ist, erfolgt die Oxydation der phenolischen Gruppe des Adrenalins durch 1-Elektronen-transfer über ein phenolisches Radikal. Das freie Elektron wandert über die o- und p-Position des aromatischen Rings, wobei Indolisation auftritt und Adrenochrom gebildet wird. Setzt man DPNH zu, so wird das Radikal sofort wieder zur Ausgangssubstanz Adrenalin reduziert und DPNH wird oxydiert. Auf diese Weise wird die Oxydation von Adrenalin und PPD durch C. zu einem beträchtlichen Teil von DPNH inhibiert. Auf die Möglichkeit der DPNH-Oxydation über einen Weg mit Cu- enthaltenden Redox-Systemen, der nicht mit dem Weg über die Atmungskette identisch ist, muß deshalb geschlossen werden. Auch erscheint es als wahrscheinlich, daß die Oxydation von Adrenalin zu Adrenochrom mit folgender Polymerisation vom DPNH-Spiegel abhängt.

Genetische Betrachtungen zur WKr:

Krankheiten, die eine familiäre Häufung zeigen müssen nicht notwendigerweise vererbt sein. Betroffene Familienmitglieder können sowohl gleiche Gene, als auch gleiche Umweltbedingungen gemeinsam haben. Wilson selbst glaubte nicht an eine Vererbung der Krankheit, er blieb auch noch skeptisch, als K e h r e r (97), H a l l (69), A n d r é u.a. (6) recessiven Erbgang nachwiesen. Heute gilt die Hypothese eines einfachen autosomal recessiven Erbgang als gesichert. (14, 15, 69)

Erhöhtes Vorkommen bei Blutsverwandten bleibt der einzige, höchst nützliche Hinweis, eine seltene, recessiv vererbte Krankheit zu vermuten. So berichtet das Rockefeller Inst. über 30 Sippen mit WKr, bei denen die Häufung von Verwandtenehen unter den Eltern 46,67 % betrug, davon 36,67 % Vettern ersten Grades und 10 % Vettern II. Grades. (14) Auch bei Individuen mit spätem Beginn der Krankheit

wurden ähnliche Verhältnisse in der Ascendenz beobachtet. Auch die weite geographische Verbreitung der Krankheit ist seit langem erkannt, und wurde ua. von B o u d i n und P e'p i n in ihrer Monographie über die Krankheit beschrieben. (20) B e a r n fand in seiner Sammlung von Fällen aus New York City eine auffallende Häufung bei osteuropäischen Juden und Süditalienern, Gruppen, bei denen ein hoher Inzuchtkoeffizient bekannt ist. Genhäufigkeit: Wenn wir die Konsanguinitätsrate in der Bevölkerung von Osteuropa und Italien vor 50 Jahren mit 0,1 annehmen, dann ergibt sich eine Genhäufigkeit von etwa 0,006, eine Krankheitsmanifestation von 1/10000 und die Trägerrate $(2(1+c/16)pq)$ von etwa 0,02. Dies betrifft jedoch nur eine bestimmte Bevölkerung, die normale Genhäufigkeit ist etwa 0,002 (15).

Träger des mutierten Gens sind in der Gesamtbevölkerung in einer Häufigkeit von 1:500 vorhanden. Die Chance, daß ein Kind eines bezüglich des WKr-Gens Heterozygoten sofern es nicht in der Verwandtschafttheiratet, an der WKr erkrankt, ist 1:2000, da nur 25 % der Kinder Heterozygoter reinerbig homozygot krank sind.

Auch Individuen, die für das mutierte Gen heterozygot sind, zeigen biochemische Abnormitäten, ähnlich denen der Erbkrankheiten. So untersuchten S o o t h i l l u a.

(169; S. 124) Serum- und Urin-Cu, Serum-C. und die Aminosäureausscheidung bei den Mitgliedern einer 39 köpfigen Sippe, in der sich zwei Schwestern mit typischer WKr befanden. Es waren die Eltern, Tanten, Onkel und Vettern I. Grades der Patientinnen, die alle klinisch gesund waren. C. wurde immunochemisch nach G e l l (62) bestimmt, die 24h Aminosäureausscheidung wurde nach der Methode von R u b i n s t e i n und P r y c e gemessen. Resultate: Die 24h Urin-Cu-Ausscheidung war bei allen Individuen in normalen Grenzen. Einige Individuen hatten abnorm niedriges Serum-Cu (Minimalwert $47\mu g$ /100ml) was gleichzeitig

mit einem Mangel an C. verbunden war (Minimalwert 33 % d. norm. C. Menge) Manche zeigten eine path. Aminoazidurie mit einer beträchtlichen Ausscheidung an Gly, Se und Cys, wenig oder kein Val, Leu, Pro oder Phenylalanin, also eine ganz ähnliche qualitative Zusammensetzung im Chromatogramm wie bei ausgebrochener WKr. Viele waren in Bezug auf Aminosäureausscheidung und Serum-Cu und C. normal, bei manchen fielen beide Tests pathologisch aus. (z.B. der Vater einer Patientin), bei manchen war ein Test normal, der andere pathologisch.

Bemerkenswert war gleichzeitiges Ansteigen und Abfallen der C. und Serum-Cu-Werte, sodaß S o o t h i l l und Mitarbeiter einen Mechanismus annehmen, der die Serum-C.-Konzentration in Abhängigkeit von der Serum-Cu-Konzentration steuert.

Homozygotie und Heterozygotie bei WKr:

Entsprechend der recessiven Vererbung der WKr tritt diese bei Individuen auf, die für das WKr-Gen homozygot sind. Jeder Elternteil eines solchen Individuums ist heterozygot, und trägt ein Allel, das abnorm ist, das zweite Allel ist normal. Die Nachkommen solcher heterozygoter Eltern werden zu 25 % genotypisch normal sein, 50 % sind heterozygot wie ihre Eltern und können als Überträger gelten, weitere 25 % sind homozygot abnorm und haben oder werden die WKr entwickeln.

Können diese drei Genotypen unterschieden werden? Der Patient mit, oder noch auftretender WKr zeigt 4 klinisch manifeste Abnormitäten des Cu-Stoffwechsels, die zusammen einen genügenden Beweis für das Vorliegen der WKr darstellen: 1. Einen bleibenden Mangel oder Fehlen von normalem C. (15, 34, 35, 168)

2. Erhöhte Konzentration nicht C.-gebundenen Cu im Serum (mit DTC direkt reagierendes Cu; gewöhnlich ein Überschuß von $30 \mu\text{g}/100\text{ml}$) (34, 116)

3. Erhöhter Cu-Gehalt vieler Organe und Gewebe. (42, 163)

4. Erhöhte Cu-Ausscheidung im Urin (mehr als $100 \mu\text{g}/24\text{h}$ beim unbehandelten Patienten. (15, 34, 119)

Beim Vorhandensein nur eines WKr-Gens, wie etwa bei den sicher heterozygoten Eltern eines Patienten, wurde beobachtet, daß nur in 20 % der Fälle eine oft nur geringe Erniedrigung des C.-Spiegels im Serum auftritt. Bis heute wurde noch kein Fall eines Heterozygoten mit vollkommenem Fehlen von C. beobachtet. (35, 65, 76, 93, 130, 183) 25 % der Heterozygoten zeigen eine Erhöhung an nicht C.-gebundenem Cu im Serum. (35) Hyperkuprurie wurde bei Eltern von Patienten nie beobachtet. (76, 130) Es treten somit einige der erwähnten Abnormitäten auch bei Heterozygoten auf, jedoch nie regelmäßig genug, um die Unterscheidung zwischen einem Heterozygoten und einem homozygot Normalen zu gestatten.

Außer den 4 erwähnten Abnormitäten bauen WP. oral appliziertes Cu 64 nicht in dem Ausmaße in C. ein, wie Normale. (14, 30, 159) Gibt man einem fastenden Probanden 2 mg Cu 64 mit Milch ein (Aktivität 0,5-2 mc) und bestimmt in den nächsten 48h die Serumkonzentrationen von Cu 64, so sieht man, daß in den ersten zwei Stunden bei allen Individuen ein starker Anstieg der Konzentration erfolgt, auf den prompt ein starker Abfall folgt. Normale Testpersonen zeigen nun einen zweiten, stetigen, im Verlauf von 30h erfolgenden Anstieg, welcher, wie gezeigt wurde, auf Cu zurückgeht, das an C. gebunden wurde. WP zeigen diesen zweiten Anstieg nicht. Bei Heterozygoten wurde beträchtlich weniger Cu 64 in C. eingebaut, wie der geringere zweite Anstieg zeigte. Zu entscheiden, ob die Kurve eines Einzelnen Individuums nun dem Typ des Normalen, des Heterozygoten oder Homozygoten entspricht, ist allerdings schwierig. Nimmt man an, der initiale Anstieg nach 2h sei der im Gastrointestinaltrakt aufgenommenen Cu-Menge proportional, und die Cu 64-Konzentration nach 48h sei proportional dem in C. inkorporierten Cu, so erhält man folgenden Testindex:

$$R = \frac{64\text{Cu } 48\text{h}}{64\text{Cu } 1-2\text{h}} \quad (169; \text{S. } 133)$$

Je größer der Testindex R, desto größer ist deshalb der Einbau^{von} Cu64 in C., relativ zur aufgenommenen Cu-Menge. Statistische Analysen solcher Resultate zeigen nun, daß ein Individuum mit einem Index von weniger als 0,559 wahrscheinlich heterozygot ist, da mit 99 %iger Sicherheit, nur 10 % der Bevölkerung oder weniger einen Index unter 0,559 haben. Wenn andererseits eine Person einen Index von mehr als 1,253 hat, ist sie wahrscheinlich homozygot normal, da, wieder mit 99 %iger Sicherheit, 10 % oder weniger aller Heterozygoten einen Index über 1,253 haben. Hat jemand einen Index von 0,559 - 1,253, so kann er nicht klassifiziert werden, da nach den heute verfügbaren Resultaten, das Risiko, ihn falsch einzustufen, zu groß ist.

S t e r n l i e b u.a. unterzogen 49 Verwandten von WP diesem Test und konnten davon 22 Individuen als heterozygot, und 7 als homozygot normal einstufen. Die restlichen 20 konnten in keine Gruppe mit Sicherheit eingeordnet werden. Nur 11 der 22 heterozygoten Individuen hatten eine C.-Konzentration unter 20mg/100ml, nur 4 hatten unter 15mg/100l. Durch intravenöse Verabreichung des Cu64 konnte der Test nicht verbessert werden.

Wenn auch nur die Hälfte aller zukünftigen Ehepartner als heterozygot oder homozygot normal eingestuft werden kann, so ist der angegebene Test doch von gewisser eugenischer Bedeutung. Homozygot abnorme Kinder sind dazu praedestiniert, WP zu werden. Auch nur ein Elternpaar zu finden, die solche Kinder haben können, ist von mehr als nur akademischem Interesse.

Bezüglich des verminderten Cu64-Einbaus in C. beim Heterozygoten werden 3 Mechanismen diskutiert:

1. Erhöhtes Gewebskupfer kann kompetitiv mit dem zugeführten Cu64 um den Rezeptor C. konkurrieren, sodaß die Inkorporation des Isotops geringer als normal ist, obgleich vielleicht der Einbau des Gesamt-Cu nicht vermindert ist.

2. C.-gebundenes Cu ist in vitro mit Cu-Ionen austauschbar. (165) Käme solch ein Austausch auch in vivo vor, würde ein etwa im Vergleich zu normalen Kontrollpersonen geringerer Austausch bei Heterozygoten zu geringerer Inkorporation von Cu⁶⁴ in C. führen. Doch sprechen einige Beobachtungen gegen einen solchen Austausch in vivo.

S t e r n l i e b .

3. Die Kombination einer normalen C.-Konzentration mit verringerter Inkorporation von Cu⁶⁴ kann auf ein abnormes C. zurückzuführen sein, das, sowohl langsamer synthetisiert, als auch abgebaut wird. Vielleicht existiert bei Heterozygoten ein ähnlicher Zustand bezüglich C., als bei der Thalassämie bezüglich eines abnormen Hb. (91)

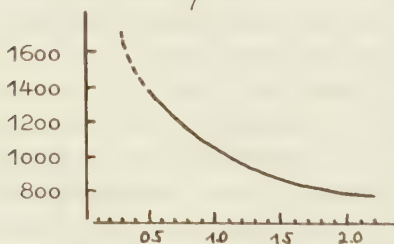
Kupferaufnahme der Leber (Familienstudie):

Geschwister von WP tragen das abnorme Gen zu ungefähr 50%. Bis jetzt ist es nicht gelungen, solche Träger durch Bestimmung von Serum-Cu oder C. zu identifizieren. (17, 130, 169) Mit verfeinerter Technik gelang es S t e r n l i e b u.a. Heterozygote von Homozygoten normalen zu unterscheiden. (169; s. 133) Der begrenzende Faktor in der Nützlichkeit dieser Methode erscheint in der relativ großen Dosis an Radioaktivität zu liegen, die aufgenommen werden muß, um die Aktivität des Plasmas nach 48 h zu bestimmen, wobei 0,5 - 2mc mehrmals die Maximaldosis darstellt, die in England als noch unschädlich für einen Erwachsenen angesehen wird.

In einer früheren Publikation konnten O s b o r n und W a l s h e zeigen, (132) daß eine normale Kontrollperson ca. 90% einer Dosis von 100 μ c von Cu⁶⁴ 10 h nach i.v. Injektion in der Leber speichert, während ein WP in dieser Zeit nur 25% aufgenommen hat und nach 50 h nur 35%. Mit dieser Technik gelingt es, Heterozygote in einer Familie mit WKr zu indentifizieren. Methoden: Radioaktives Cu⁶⁴Cl₂ wurde aus Cu-Phthalocyanin in einer modifizierten Methode

nach P a y n e , S c a r g i l l und C o o k gewonnen, (134) was zu einem Endprodukt von hoher spezifischer Aktivität führt. Die im Test angewandte Aktivitätsdosis betrug für die Eltern und älteren Geschwister etwa $12\mu\text{c}$, für jüngere Familienmitglieder nur $7,5\mu\text{c}$. Auch die Hälfte dieser Dosen beeinträchtigt die Genauigkeit der Bestimmungen nicht. Vier Modellebern mit 500, 700, 950 und 1800 ml Inhalt wurden konstruiert, um die Impulse pro $1\mu\text{c}/\text{min}$, das unter Meßbedingungen injiziert wurde, zu zählen. Die Aktivität wurde mit einem Scintillationszähler bestimmt, der in der Axillarlinie über dem Gebiet der größten Leberwölbung aufgesetzt wurde und in Richtung der Leberlängsachse bewegt wurde. Die Variation der Zählimpulse in Abhängigkeit von der Lebergröße wurde graphisch dargestellt.

Impulse /min/ μc

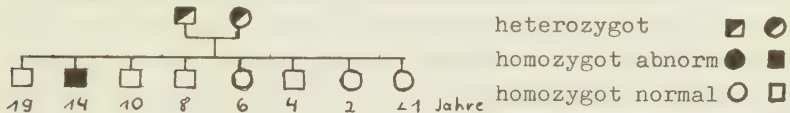


Variationen der Impulsfrequenz in Abhängigkeit von der Lebergröße, bestimmt bei 4 Modellebern mit 500, 700, 950 und 1800 ml Vol.

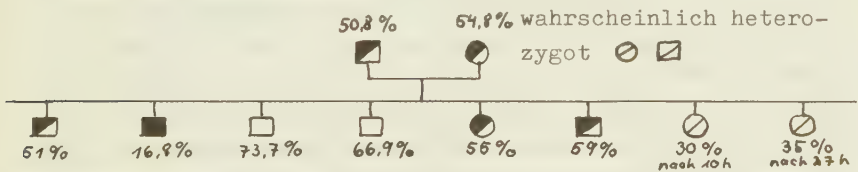
Lebergewicht (kg)

Die Lebergewichte der einzelnen Familienmitglieder wurden nach der Methode von S c u r r y und F i e l d bestimmt, (174) sowie nach den Tabellen von V i e r o r d t (193) und den Tabulae Biologicae (101). Das Mittel dieser drei Bestimmungen wurde als genaueste Näherung an das wahre Lebergewicht angenommen. Für die Bestimmung des Lebergewichts ist keine sehr große Genauigkeit vonnöten, da die gefundenen Resultate erst durch Fehler über 10% wertlos würden. Die untersuchte Familie bestand aus Herrn und Frau K. und ihren acht Kindern im Alter von 7 Wochen bis 19 J.

Der Patient A. K. war das zweite Kind. Die Eltern waren untereinander nicht verwandt, der Stammbaum konnte nicht bis zu dem anzunehmenden Auftreten der Krankheit zurückverfolgt werden.



Bei der Interpretation der Resultate können wir auf drei Punkte bauen: Den homozygot Kranken und die gemäß Definition heterozygoten Eltern. Die Cu-Aufnahmekurve des Kranken erreichte ein Plateau bei 16,8% der injizierten Dosis und behielt es mit geringen Schwankungen während 28 h des Versuches bei. Nach 24 h ließen sich die klarsten Ergebnisse finden; die Eltern und 6 der Geschwister konnten klar in drei Gruppen eingeteilt werden. Solche mit einer Cu-Aufnahme von etwa 70% der inj. Dosis sind wahrscheinlich homozygot normal; beide Eltern und 3 Kinder mit 41 - 59% Cu-Aufnahme sind heterozygot für das abnorme Gen. Das Kind, dessen Aufnahme 17% nicht erreicht, ist homozygot für das abnorme Gen. (Die beiden jüngsten Kinder mit 7 W und 2,5 J hielten den Versuch zeitlich nicht durch)



Bemerkenswert ist, daß diese Ergebnisse nicht mit denen aus alleinigen C.- und Serum-Cu-Bestimmungen übereinstimmen. Vater und Mutter hatten z.B. normale C.-Spiegel, während Kind I und IV niedrige C.-Spiegel hatten. Niedriges Serum-Cu hatten Vater und Kind IV, während Kind I und die Mutter trotz niedriger Cu-Aufnahme in der Leber hohe Cu-Spiegel im Serum hatten. Mit der alleinigen Bestimmung der Serum-Cu und C.-Werte hätten also nur Kind IV als sicher heterozygot

klassifiziert werden können, während die schon gemäß Definition heterozygoten Eltern dem Nachweis entgangen wären. In seiner praktischen Ausführung ist der oben beschriebene Test sehr einfach, wenn die Modelleber und der Impulsanteil pro Lebergröße festgelegt sind. Dann genügt die zweimalige Impulszählung im Abstand von 8 h und 24 h nach der Injektion der Cu⁶⁴-Ionen.

F r a n g l e n schlägt vor, Cu-Ionen nur in Verbindung mit 2 Mol Aminosäuren pro Mol Cu zu injizieren, da das sog. freie Cu im Serum höchstwahrscheinlich an eine oder zwei Aminosäuren komplex gebunden ist. Freie Cu-Ionen haben die Tendenz, Albumin zu praezipitieren. Der Reihe nach werden Cu-Ionen nämlich an die SH-, COOH-, NH₂- Gruppe und schließlich an die Peptidbindung selbst gebunden.

Beobachtungen über den Cu-Stoffwechsel bei Homozygoten und Heterozygoten:

S a s - K o r t s a k und Mitarb. untersuchten 25 Familienmitglieder von WP. (169; S.151) Die Anamnesen und ausführliche klinische Untersuchungen ergaben keinen krankhaften Befund, insbesondere keine Zeichen einer Lebererkrankung oder neurologische Symptome. Ausführliche Leberfunktionsproben ergaben Resultate im Bereich des Normalen. Die Bestimmung der Cu-Ausscheidung im 24 h-Harn ergab bei keinem der Familienmitglieder sonderlich erhöhte Werte. Die Bestimmung der Serum-C-Werte erfolgte mit der R a v i n' schen Oxydasemethode (144) mit plD und der spektrophotometrischen Oxydasemethode nach S c h e i n b e r g (169). Bei den untersuchten Eltern hatten sieben von zehn praktisch normale Aktivitäten. Bei einer Gruppe von 9 Geschwistern von Patienten hatte nur einer eine erniedrigte Aktivität. 2 von 9 Eltern hatten niedrige Serum-Cu-Spiegel. Bei ihnen waren auch die C.-Spiegel niedrig. Dasselbe galt für 2 von 9 Kindern.

Außerdem wurden noch untersucht Aminosäurenausscheidung, Proteinurie, und Glucosurie, sowie die Serum-Harnsäurespiegel und die anorganischen Phosphatspiegel im Serum. Die Resultate waren alle im Bereich der Norm.

Zwei der heterozygoten Eltern mit den niedrigen C.-Werten hatten bei einer Nachuntersuchung nach einem Jahr normale Werte. Die Erniedrigung der C.-Werte bei Heterozygoten ist also kein konstanter Zustand. Die angegebenen Untersuchungen erlauben nicht, mit Sicherheit homozygot normale Individuen von in Bezug auf das WKr-Gen heterozygote Ind. zu unterscheiden.

Die Beobachtung eines verzögerten Cu64 Einbaus in C. bei einem WP gab Veranlassung, die Cu-Aufnahme des C. auch bei heterozyg. Ind. zu untersuchen: Nach nächtlichem Fasten bekamen die Probanden eine Lösung mit Cu64-Acetat von 500 μ C Aktivität. In gleichen Zeitabständen wurde heparinisiertes Blut entnommen und der Urin während zweier 24h-Perioden gesammelt. Die Messungen wurden mit einem Scintillationszähler durchgeführt. Die Ergebnisse wurden bezüglich des natürlichen Strahlungsverlustes, entsprechend der Halbwertszeit für Cu64 berichtigt. Die Aktivität wurde im Vollblut gemessen, im unbehandelten Plasma, und im Plasma, aus dem nicht C.-gebundenes Cu mittels DTC entfernt worden war. Der Komplex wurde mittels Holzkohlediffusion aus dem Plasma entfernt. -- Untersucht wurden 5 sicher und drei potentiell heterozygote Verwandte von Patienten.

Nach einmaliger Gabe einer Dosis von Cu64 fand sich im Vergleich mit der Streubreite von 16 gesunden Individuen (169; s. 133 ff.) nach 4 h, 24 h und 48 h bei vier von den fünf Heterozygoten eine geringere Gesamtplasmaaktivität. Nur eine Probandin hatte einen normalen Test, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß sie gerade menstruierte. Von drei Geschwistern und zwei weiteren Verwandten von WP wiesen insgesamt drei eine geringere Radioaktivität im Gesamtplasma auf. Bemerkenswerterweise lagen die Werte bei

allen Probanden nach 4h noch im Bereich der Norm. Da einige der Untersuchten geringe Blutspiegel an C. hatten, tritt die Frage auf, ob zwischen den Blutspiegeln, die bis zu einem gewissen Grad als Maß für die Synthese des Proteids gelten können und dem Cu64-Einbau in C. ein Zusammenhang besteht. Nach Vergleich der Plasmaaktivitäten nach 48h mit den C.-Spiegel, wird ersichtlich, daß der Cu64-Einbau nicht allein von dem Anteil synthetisierten C. abhängt. Mehr noch, der unvollkommene Einbau von Cu64 in C. scheint ein besserer Hinweis auf den wesentlichen metabolischen Irrtum zu sein, als nur die niedrigen Serum-C-Spiegel bei Heterozygoten und homozygot Kranken.

Im Gegensatz zu einer bisherigen Theorie (169) scheint Cu nur bei der Synthese von C. in dessen Molekül eingebaut zu werden (181) und dieses bis zu seinem Abbau nicht mehr zu verlassen. Es gilt deshalb die Faktoren zu erforschen, die beim homozygoten und heterozygoten Individuum oral zugeführten Cu64 davon abhalten, in die C.-Synthese mit genügender Geschwindigkeit einzutreten.

Studien von L a n g , R e u s c h l e r u.a. geben zu der Annahme Anlaß, die Produktionsstätte von C. sei in der Leber. (194) B u s h und Mitarb. zeigten als erste, daß nach einer einzelnen Injektion von Cu64 eine Speicherung von Radioaktivität in der Leber auftritt. (30) O s b o r n und W a l s h e zeigten, daß in einer normalen Leber innerhalb von 10h nach Inj. von markiertem Cu, 95% der inj. Menge auftreten, während nur 25% in der Leber eines Patienten auftraten. 41% - 59% treten bei Heterozygoten auf. Möglicherweise kann der verzögerte Cu-Einbau in C. auf diese mangelnde Speicherfähigkeit der Leber von WP und Heterozygoten zurückzuführen sein.

Über den Mechanismus, wie das Cu aus dem Blut in die Leberzelle aufgenommen wird, ist noch nichts bekannt. Vielleicht ist die geringe Cu-Aufnahme Folge eines Cu-Uberschusses in der Leber, der alle verfügbaren Bindungen bestzt hält. Ob

diese Begründung auch für Heterozygote anzunehmen ist, bleibt abzuwarten, da für diese noch keine Cu-Analysen der Organe vorliegen. (S a s s - K o r t s a k und Mitarb. versuchten indirekt über den Cu-Gehalt der Gewebe bei Heterozygoten Auskunft zu erhalten, indem sie die Cu-Ausscheidung im Urin nach intensiver Cu-entspeichernder Therapie mit Penicillamin bestimmten. Vergleiche mit den Werten normaler Kontrollindividuen machen eine Cu-Speicherung unwahrscheinlich.) Wenn die Cu-Aufnahme in die Leber von den freien Bindungen abhängen würde, müßte nach Cu-entspeichernder Therapie mit Pm die Cu64-Aufnahmefähigkeit erhöht sein. Nach einer solchen Behandlung (während der sie tgl. 2-4 mg Cu ausschied) fanden S a s s - K o r t s a k und Mitarb. bei einer W-Patientin jedoch keine erhöhte Cu64-Aufnahme. Die Unterschiede in der Cu-Aufnahme bei Normalen und Patienten können also nicht nur auf einem Mangel an verfügbaren Bindungen beruhen. Nach Berechnung der absoluten Mengen an Radioaktivität in Leber, Blut, Urin und Faeces, waren etwa 30% der injizierten Dosis mit den beschriebenen Meßmethoden nicht mehr auffindbar. Es ist nicht bekannt, ob sich diese Aktivitäten gleichmäßig im extrazellulären Wasser verteilt hatten, ob sie von anderen Organen aufgefangen wurden oder ob sie sonstwo im Körper auftraten. B u s h und Mitarb. (30) konnten bei ähnlichen Studien mittels äußerer Scintillationszählung nur über der Leber und über keinem anderen Organ eine lokalisierte Anhäufung von Radioaktivität finden.

Grundsätzlich geht aus diesen Arbeiten und denen der Gruppen von W a l s h und S c h e i n b e r g hervor, daß bei der WKr ein Defekt des Cu-Transfers vom Blut in die Leber besteht, und daß als Folge, oder unabhängig davon, ein Defekt im Einbau von Cu in C. besteht. Die Tatsache, daß diese Defekte sowohl bei, in Bezug auf das WKr-Gen Homozygoten und Heterozygoten gefunden wurde, zeigt die enge Verwandtschaft bezüglich des genetischen Defekts bei WKr auf.

Zur Histologie der Leberveränderung bei der WKr:

Die Cirrhose bei WKr ist vom postnekrotischen Typ. Man findet Knoten, die aus mehreren Lobuli bestehen, mit intakten Pfortaderästen, Arterienästen, Gallengängen und Zentralvenen. Die multilobulären Knoten variieren sehr in ihrer Größe, sie sind durch Bänder fibröser Gewebsabschnitte verschiedener Breite voneinander getrennt. In ihrem Innern lassen sich kleinere Knoten erkennen, die von dünnen, zusammenhängenden Septen umgeben sind. Die Cirrhose des WKr unterscheidet sich von der Cirrh. des Alkoholikers, die vom portalen Typ ist, wo die Knoten klein und gleichmäßig sind. (186) Verschiedene Regenerationsgrade, sowie aktive und völlig inaktive Stadien werden nebeneinander gefunden. Zwei Merkmale sind hervorzuheben, die bei anderen postnekrotischen Cirrhosen nicht mit dieser Regelmäßigkeit auftreten: Zellverfettung und Auftreibung der Kerne mit Glykogeneinlagerung. Die Fetteinlagerung wird auf Änderung der Ernährungsbedingungen zurückgeführt. Walshe vertritt die Ansicht, sie könne Folge der von Cu besetzten SH-Gruppen von Aminosäuren, Peptiden und Proteinen sein, wodurch die Leberzellen essentieller Aminosäuren beraubt würden. Auch Fetteinlagerung als Folge des Verlusts an Aminosäuren über die Niere wird diskutiert, obgleich es zweifelhaft ist, ob dieser Verlust je groß genug ist. (Pat. mit renaler tubulärer Eiweißausscheidung bei Fanconi Syndrom können postnekrotische LC mit verfetteten Leberzellen aufweisen.) Glykogeninfiltration der Leberzellkerne kommt auch bei Diabetes mellitus vor.

Die Leberzellschädigung wird gemäß ihrer Aktivität folgendermaßen eingestuft: Stationär, teilweise fortschreitend, aktiv, akuter Parenchymzerfall.

Es müssen zwei Fragen geklärt werden: 1. Ist die hepatocelluläre Erkrkg. bei WKr spezifisch? 2. Wie entwickelt sich die Leberschädigung aus dem initialen Insult, sei er spezifisch oder unspezifisch, zur postnekrotischen Cirrhose?

Fettige Entartung und Glykogendegeneration der Leberzellkerne ist für keine Ätiologie spezifisch. Doch wurden Veränderungen beobachtet, wie sie bei anderen Formen postnek. Cirrh. nicht vorzukommen scheinen: Die betroffenen Zellen sind groß und zeigen viele, bis zu 5 Mikron im Durchmesser große Fetttröpfchen, die nicht zusammenfließen und die den Kern nicht verdrängen. Der nicht vakuolisierte Anteil des Plasmas ist verklumpt und bildet Koageln, die an das alkoholische Hyalin von Mallory erinnern und die auch mit Anilinblau nachweisbar sind. Pigmentgranula sind häufig, sie geben meist nicht die Eisenreaktion und sind gewöhnlich auch nicht gallespigment. Gerade wenn die fettige Entartung weniger auffallend ist, findet sich oft verklumptes Glykogen im nicht fettigen Cytoplasma. Auch die Kerne dieser Zellen sind oft exzessiv aufgetrieben und enthalten teilweise Glykogen. --- Manchmal sind reichlich vielkernige Riesenzellen vorhanden, wie bei einer Riesenzellhepatitis. Segmentierte Leucocyten werden um die geschädigten Zellen nicht gefunden und nur in wenigen Fällen findet sich eine umgebende schwere Entzündungsreaktion. Weiter fehlt eine pericelluläre Fibrose. Proliferationen der Gallengänge und periductuläre Fibrose begleiten die beschriebenen Veränderungen.

Biopsiematerial im präcirrhotischen Stadium zeigt ähnliche Veränderungen: Kleine Fetttröpfchen, Verklumpung des Cytoplasmas, Kernveränderungen. Die Kupferzellen sind vergrößert, mobilisiert und reich an saurer Phosphatase, was auf erhöhte phagocytäre Aktivität hindeutet.

Elektronenoptisch finden sich normale sinusoidale und biliäre Mikrozoiten, wie auch normale Mitochondrien. Das endoplasmatische Retikulum fehlt an Stellen der Glykogenansammlungen. Die wichtigste Besonderheit ist eine Ansammlung von Pigmentgranula, die an Lysosomen erinnern, und die mit der Speicherung von Pigment und Ferritin in Zusammenhang gebracht werden. (131)

Hepatocelluläre Veränderungen bei

	Wilson-Kr.	Virushepatitis	alkohol.LC
Glykogen- genera- tion der Kerne	gewöhnlich	fehlt	selten
Fett	kleine Tropfen	fehlt	gr.Tropfen d. den Zellk.verd.
Cytoplasmaver- dichtungen	Klumpen	diffus, homogen (Councilman-Krn.)	Klumpen (Mallory' alkohol.Hyalin)
Pigmente (nichtFe oder Gallenfarbst.)	vorh.	fehlen	fehlen
Perizelluläre Entzündung	selten (mo- nonukleär)	häufig (mononu- kleär) punktf. Nekr.	sehm. Leuco
Perizelluläre Fibrose	fehlt	regelmäßig	regelmäßig

Ob die beschriebenen hepatocellulären Veränderungen spezi-
fisch für die WKr sind, bleibt nachzuweisen, sie unterschei-
den sich jedoch von Leberzellveränderungen bei anderen Le-
berkrankheiten. (Siehe Tabelle!)

Bei den verschiedenen Cirrhosetypen sind vier grundsätzliche
Erscheinungsformen der Nekrose zu unterscheiden: 1. Toxi-
sche Leberzellschäden, die zu azidophilen Körperchen bei
Virushepatitis führen, oder etwa zu alkoholischem Hyalin.
2. Ischämische Nekrosen, hauptsächlich im Zentrum von Läpp-
chen und Knoten, zurückzuführen auf die gestörten Kreis-
laufverhältnisse bei der Cirrh. und auf gastro-intestinale
Hämorrhagien.

3. Biliäre Nekrosen, auf der intrahepatischen Cholestase
beruhend.

4. Ein Nekrosetyp, charakterisiert durch Untergang einzelner
Zellen, mit Lymphocyten- und Plasmazellansammlungen, die
bei immunchemischer Analyse γ -Globulin enthalten. (38)

In einigen Autopsieproben der Leber sind die Veränderungen
bis zur Nekrose gesteigert. Die Leberzellen sind verklumpt

und stärkstens pigmentiert. Die Zellkerne haben ihre Färbbarkeit verloren, einige Zellen sind zerbröckelt, andere ganz verschwunden. Das reticuläre Faserrahmenwerk tritt ohne entzündliche Reaktion näher zusammen. In manchen Areas kommt es so zu massiven Zusammenbruch des lobulären Parenchyms, in andern zu cirrhotischen Knoten. Das Verschwinden der Leberzellen führt zu breiten zusammenhängenden Gewebsbändern, in denen 'Ghostläppchen' ohne Leberzellen an der Anordnung der Gallengänge, Gefäße usw. erkannt werden können. Aktive Fibroplasie findet sich nur um proliferierte Gallengänge. Die massiven Nekrosen führen zu den erwähnten regenerativen Veränderungen im überlebenden Parenchym. Gelegentlich werden bei der WKr auch ischämische Nekrosen beobachtet, sie sind jedoch auf die terminalen Stadien der Cirrhose beschränkt. Dasselbe gilt für Nekrosen, die auf intrahepatische Cholestase zurückgehen.

Im Gegensatz zu anderen Nekrosetypen sind Ansammlungen von Plasmazellen und Lymphozyten selten. Bei immunchemischen Analysen fand sich kein β -Globulin in den mesenchymalen Zellen, woraus geschlossen werden kann, daß die Cirrhose bei WKr weniger durch selbst-fortschreitende Prozesse -unabhängig vom ursprünglich auslösenden Agens -, wie wir sie bei anderen Cirrhosetypen finden, charakterisiert ist. Wirksame Therapie wird deshalb den Prozess stoppen, so fand P o p p e r und Mitarb. in ihrem Material auch stationäre Formen mit scharfen Grenzen zwischen normalen Parenchym, zusammenhängenden Gewebsepten und nur wenig veränderten Leberzellen.

Zusammenfassung: Die Leberzellschädigung bei WKr scheint einigermaßen spezifisch zu sein; sie geht mit Vergrößerung der Leberzellen durch Ansammlung kleiner Fettröpfchen einher, mit Verklumpung des Cytoplasmas und fokalen Glyko-genaggregationen, mit excessiv aufgetriebenen Zellkernen, die Glykogen enthalten und schließlich mit Ansammlungen

eisenfreier Pigmente, die augenscheinlich durch Phagocytose aus dem Blut entnommen werden. (169; S.192 ff)

Therapie der Lebererkrankung:

S. S h e r l o c k berichtet über die erfolgreiche Behandlung dreier Patientinnen im Alter von 10 - 11 Jahren. Sie wurden mit 0,9 - 1,2 mg Penicillamin tgl. während zweier Jahre behandelt, außerdem 3x tgl. 20 mg K_2S nach den Mahlzeiten. Tremor und Rigor besserten sich, desgleichen die Sprache; die K-F-Ringe wurden feiner und enger. Zwei der Pat. kamen ohne diuretische Therapie aus und konnten nach 2 Jahren wieder uneingeschränkt Salz in der Nahrung aufnehmen. Der Serumflocculationstest wurde negativ, der Albuminspiegel stieg an, die γ -Globuline fielen. Die durchschnittliche Cu-Ausscheidung betrug bei Beginn der Therapie 454-529 $\mu g/24h$ und fiel im Verlauf von 2 Jahren auf 43-77 $\mu g/tgl.$ Auch das Serum Cu war von 45-107 μg auf 33-58 μg abgefallen. In zwei Fällen sanken die Werte für die Serum-Cu-Oxydase von 31 auf 8, und von 102 auf 19 $\mu l_2/ml/h$. In einem Fall stieg sie von 0 auf 40. In allen drei Fällen spiegelte sich die biochemische und klinische Besserung auch im histologischen Bild der Leber wieder. Das Fortschreiten der Cirrhose war gestoppt, der Zustand war stationär geworden. Die Glykogeneinlagerungen in die Zellkerne waren verschwunden, oder doch beträchtlich vermindert. In jedem Fall waren die schwarz-braunen Cu-Granula aus dem histolog. Bild verschwunden, oder doch starkstens reduziert.

Eine vierte Pat. mußte sich einer P-C-Anastomosoperation unterziehen um die portale Hypertension zu bessern. Die neurologischen Symptome verschlechterten sich postoperativ und Symptome einer Encephalopathie als Folge der Anastomose traten hinzu. Die Leberfunktion verschlechterte sich, die Patientin verstarb schließlich im Koma mit starkem Ikterus. Histologisch fand sich eine akute gelbe Leberatrophie,

hervorstechend waren Riesenzellen, große Kupferzellen und Glykogeninfiltrationen der Zellkerne. In den Leberzellen fanden sich auch große Mengen an Eisen. Histochemische Tests auf Cu waren negativ. Chemische Analyse des Lebergewebes zeigte normalen Cu-Gehalt. Bei diesem Mädchen war, wie bei den anderen Patientinnen während 2- j. Therapie, das Cu adäquat aus der Leber entfernt worden, trotzdem starb sie an akuter Leberzellnekrose. (169; S. 182 ff.) Behandlungserfolg nach 2-3 j. Therapie mit Penicillamin:

Fall	Cu		Cu-Oxydase		Urin-Cu	
	$\mu\text{g}/100 \text{ ml}$		$\mu\text{l O}_2/\text{ml/h}$		$\mu\text{g}/24\text{h}$	
	vorh.	nachh.	vorh.	nachh.	vorh.	nachh.
1	45	33	31	8	529	77
2	93	50	102	19	309	71
3	107	58	0	40	360	43
4	47	-	0	-	454	-

Leberhistologie

Fall	LC-Aktivität		Cu		Kernglykogen	
	vorh.	nachh.	vorh.	nachh.	vorh.	nachh.
1		+		0		0
2	++	+	+	±	++	+
3	+	0	+	0	++	0
4	+	+++		0	+	+++

0 gestoppt
 + teilweise gestoppt
 ++ aktiv
 +++ akuter Parenchymzerfall

Induziert Stoffwechselveränderungen bei WKr:

Latente Anlagen treten gewöhnlich während der Einwirkung eines physiologischen Stresses stärker hervor. So kommt es etwa in der Schwangerschaft zu einer Erhöhung des Serum-Cu, des C. und der Urin-Cu-Ausscheidung. Auch bei Oestrogen-

Medikation treten höhere Serum-Cu-Werte auf, (95, 150, 188) desgleichen steigt der C.-Spiegel sowohl beim Gesunden wie beim WP an. (12, 35, 63, 154) Da die Rolle des C. bei WKr als zentral angesehen wird, ist dessen Ansteigen von praktischer Bedeutung und es stellt sich die Frage einer möglichen therapeutischen Beeinflussung der Kr durch Oestrogene.

(169; S. 198) G e r m a n verabreichte 11 Patienten 2-12 Wochen lang, täglich 5 mg Oestradiol. Während der Behandlung wurden außer der Beobachtung des neurologischen und Leberstatus auch häufige Bestimmungen des Serum-Cu und C., sowie des im Urin ausgeschiedenen Cu unternommen. Der Cu-Stoffwechsel wird bei dieser Behandlung klar beeinflusst:

Oestrogen-Wirkung bei 11 Patienten mit WKr (Mittelwerte)

	Ges. Serum-Cu	Nicht C.-geb. Serum-Cu	Caeruloplasmin	Urin-Cu
Vor der Oestrogen-Behandlung	71	36	10,1	0,44
Spitzenwerte bei Oestrogen-Anwend.	116	46	20,6	1,84
Normalwerte	100-130	0-10	38,5	0,10
	$\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	$\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	$\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	$\text{mg}/24\text{h}$

Die individuelle Reaktion auf die Oestrogenapplikation war allerdings nicht einheitlich. Einer der 11 Patienten zeigte überhaupt keine klinisch oder biochemisch erkennbaren Veränderungen.

Meist stiegen jedoch das Gesamt-Serum-Cu und die Cu-Ausscheidung im Urin an, der C.-Spiegel blieb unverändert. Dabei wurden die klinischen Symptome der Pat. gewöhnlich noch schwerer. Die einzelnen zeigten, wenn sie vor der Oestrogenbehandlung eine stationäre Phase ihrer Kr durchgemacht hatten, jetzt plötzlich eine alarmierende Verschlechterung ihrer neurologischen Symptomatik.

Bei vier Pat. stiegen auch die C.-Werte an, wobei drei die untere Grenze der Normalwerte erreichten. Zwei davon zeigten klinisch sofort nach Behandlungsbeginn und im Laufe der Behandlung eine immer gravierender werdende Verschlechterung ihres Zustands. Dem Absetzen des Hormans folgte nur eine geringe Besserung des Zustandes und die Pat. fielen der Kr in den nächsten Monaten zum Opfer. Obwohl bei beiden Pat. die C.-Konzentration etwas angestiegen war, erreichte das nicht C.-gebundene Cu hohe Werte und eine starke Cupruresse setzte ein. (Bis 5 mg/Tag) Ein dritter Pat. zeigte während der Oestrogen-Behandlung eine geringe Besserung.

Die vierte Patientin mit angestiegenem C. war in verschiedener Hinsicht auffallend: In vier Behandlungsfolgen erhielt sie Oestrogen; auf die ersten drei antwortete sie mit überraschenden neurologischen Besserungen. Vor der Behandlung war sie auffallend debil, sie zeigte schwerste Leber- und neurologische Symptome und sie war augenscheinlich dem Tode nahe. Chelatbildner waren bei ihr ohne Erfolg. Während der Oestrogen-Behandlung erhöhte sich ihr Gewicht von 35 auf 47 kg, sie wurde wieder gehfähig und konnte die Klinik auf kürzere Zeit verlassen. Nach jeder Behandlungsfolge zeigte sich jedoch wieder Verschlechterung. Die letzte Behandlungsfolge zeigte leider fast keine Besserung des Zustandes mehr.

Die biochemische Reaktion dieser Pat. auf die Behandlung war gleichfalls ungewöhnlich: Vor der Behandlung hatte sie eine relativ hohe C.-Konzentration von 21 mg/100 ml. Dieser Wert erhöhte sich im Laufe der Behandlung auf über dem Normalen liegenden Wert von 79 mg/100 ml. Gleichzeitig trat eine Verringerung an nicht C.-gebundenem Cu auf, die Cupruresse war nur gering. Jeder Oestrogenbehandlung folgte eine immer geringer werdende biochemische Antwort.

Gewöhnlich besteht eine enge Korrelation zwischen der Höhe an nicht C.-gebundenem Cu und dem Schweregrad der Cupruresse. Im Behandlungsbeginn stiegen Serum-Cu und C. häufig parallel zueinander an. Später tendierte der C.-Spiegel sich zu stabilisieren, während das Gesamt-Serum-Cu (und damit das nicht C.-gebundene Cu) und die Urin-Cu-Aus-

scheidung noch weiter anstiegen. Dem entspricht eine klinische Korrelation: Patienten mit Verschlechterung des Zustandes nach Oestrogenbehandlung zeigten vor, oder im Laufe der Behandlung gewöhnlich einen hohen Spiegel an nicht C.-gebundenem Cu. Patienten, deren Zustand sich besserte oder sich nicht änderte zeigten eine Abnahme oder nur geringe Änderung in diesem Anteil des Serum-Cu. Ansteigen des nicht C-gebundenen Serum-Cu führte zu Verstärkung der Cupruruse. So hat sich Oestradiol bei der Mehrzahl von WP als therapeutisch nutzlos erwiesen. Ja, das Hormon scheint bei manchen Pat. die klinischen Manifestationen noch zu verstärken. Es ist vielleicht von Bedeutung, daß die Pat. die auf die Oestrogen-Behandlung mit Besserung reagierte, den höchsten C.-Spiegel vor der Bhdg. hatte.

Diese Untersuchung zeigt, daß Erhöhung der C.-Konzentration nicht unbedingt mit einer Verbesserung der klinischen Symptome einhergehen muß. Die absolute Menge dieses Proteids im Blut ist also nicht der einzige Faktor, der für Fehlen oder Anwesenheit der pathologischen Anzeichen der Kr verantwortlich ist. Das Interesse muß sich vielmehr auf den nicht C.-gebundenen Anteil des Serum-Cu richten. Die hier gemachten Beobachtungen lassen darauf schließen, daß der C.-synthetisierende Mechanismus bei Oestrogenapplikation versucht, die Produktion des Proteids anzukurbeln, daß aber gleichzeitig ein zügelloses Ansteigen an nicht C.-gebundenem Cu auftritt.

Eine Anzahl weiterer Serumproteine steigen nach Oestrogenapplikation und in der Gravidität an, so das C., Fibrinogen, α_1 und α_2 sowie β -Globulin (41, 81, 111, 117, 185), Transcortin (156) und das Thyroxin-bindende α -Globulin des Serums. Die mangelnde Übereinstimmung, wie sie diese 11 Pat. zeigten, ja wie sie selbst bei ein und demselben Pat. auftrat, ist ein weiteres Beispiel für die klinischen und biochemischen Variationen, wie sie die Krankheit aufweist. (14) Die Experimente mit Oestrogen können als Beispiel dafür angesehen werden, wie die charakteristische Manifestation einer er-

erbten Abnormität durch Beeinflussung des inneren Milieus verändert werden kann.

Osteo-artikuläre Veränderungen bei WKr:

Knochenveränderungen werden seit 1918 bei WKr beschrieben. Die ersten Beobachtungen von Knochenschädigungen waren Spontanfrakturen, (25, 49) wovon eine sich vor dem Auftreten der neurologischen Symptome ereignete, während der zweite Pat. hauptsächlich Symptome des abdominellen Typs hatte. In den meisten anderen Berichten gehen die neurologischen Symptome den Frakturen voraus. (97, 100, 115, 116, 202) Sie treten meist während der langsamen Entwicklung des pseudosklerotischen Typs der Krankheit auf. W a r n o c k sah kürzlich auch Frakturen bei einem abdominellen Typ. (202) Diese Frakturen können multipel sein, besonders nach leichten Verletzungen (100, 202). Betroffen waren meist die Claviculae, Humeri, Femora und Metacarpalia. F r i e d b e r g berichtet über einen Fall mit ausgedehnter Decalcifizierung aller langen Röhrenknochen, wobei Pseudocysten, jedoch keine Spontanfrakturen auftraten. (57) Auch B e a r n , F i n b y u.a. (16) berichten in einem großen Prozentsatz ihrer Fälle von HLD von Knochenveränderungen: Osteomalacie mit Frakturen an den Gelenkrändern, gelegentlich Osteoarthritis, besonders in Handgelenken und Händen. Auch latente ossäre Läsionen sind beschrieben, die nicht mit spontanem Schmerz, Deformität oder Fraktur einhergehen und nur durch systematische Röntgenuntersuchung des Skelets aufzufinden sind. Die Läsionen sind hauptsächlich osteolytischer Art und erklären somit das Auftreten der Spontanfrakturen bei einem hohen Prozentsatz der Fälle. B o u d i n und P é p i n klassifizieren die röntgenologischen Veränderungen folgendermaßen (169; S. 233): 1. Erhöhte Strahlendurchlässigkeit aller Knochen einschließlich Schädel und WS (am auffallendsten an den Diaphysen der langen Röhrenknochen, die von homogenem Aussehen sind, wobei die Corticalis größtenteils geschwunden ist).

2. Osteoartikuläre Veränderungen besonders an Ellbogen, Handgelenken, Händen und Hüften, etwas weniger auffallend an Schultern, Knien, Fersen und Füßen. Die Gelenkflächen erscheinen verschwommen und zeigen intrakartilaginärer Ossifikation, jedoch ohne Verlust der Gelenkspalte.

3. Multiple Lakunen und parartikuläre Mikrocysten, besonders auffällig in den Bereichen von Sehnen- und Bandansätzen, wobei oft Pseudofrakturen an den Handgelenken, den Epikondylen und an den großen Trochanteren vorgetäuscht werden.

R o s e n o e r fand in 80% von 12 untersuchten WP eine signifikante Osteochondritis der WS, am ausgeprägtesten in den Dornfortsätzen. Vier willkürlich ausgewählte Fälle zeigten eine Osteochondritis dissecans von Knie und Knöchel. Bestimmung von Serum-Ca und Phosphat, sowie von Urin-Phosphat ergaben Werte innerhalb der Normalgrenzen. Jedoch war das Urin-Ca aller Pat. in der Größenordnung von 240 mg/die und damit bedeutend erhöht, bei einer Ca-Aufnahme von etwa 80 mg/die. Einer der Pat. mit einem Urin-Ca von 500 mg/die hatte Nephrocalcinose. Eine Erhöhung der Ca-Ausscheidung durch die Pm-Therapie war nicht festzustellen.

Hyperphosphaturie in Verbindung mit Aminoazidurie bei HLD wurde als Folge einer pathologischen Tubulusfunktion der Niere beschrieben. In sechs von B e a r n und Mitarb. untersuchten Fälle fand sich eine erhöhte Phosphat-Clearance trotz eines relativ niedrigen Plasmaphosphorspiegels (2,4 - 3,3 mg/100 ml) bei fünf der Fälle und einem ausgesprochen niedrigen Wert von 1,5 mg/100 ml beim sechsten Fall.

Eine andere Hypothese führt die osteolytischen Läsionen bei WKr auf die Aminoazidurie zurück und verweist auf die Ähnlichkeit mit dem Toni-Fanconi-Syndrom.

Auch der gestörte Cu-Stoffwechsel muß in Betracht gezogen werden. Das niedrige Plasma-Cu könnte zu einer mangelhaften Knochenbildung führen. So führt bei Hunden ein niedrigerer Plasma-Cu-Spiegel zu Osteoporose und Spontanfrakturen.(9)

Das im Übermaß in anderen Geweben vorhandene Cu ist nicht notwendigerweise für die Knochenbildung verfügbar.

Pm-Therapie bessert die Knochenerkrankung nicht; die Möglichkeit deren Fortschreitens ist gegeben, weshalb Behandlung mit parenteraler Vitamin D-Zufuhr und Ca-Substitution gerechtfertigt sein könnte. (S h a l d o n) Die gelegentlich auftretende Tetanie kann mit Ca und A.T. 10 gehandelt werden.

Therapie der WKr, Erfahrungen bei der Langzeitbehandlung mit Penicillamin:

Grundsätzlich empfehlenswert ist eine kalorienreiche, fettarme Leberschonkost oder auch vegetarische Rohkost. Kleine Insulingaben, Leberextrakte können zusätzlich gegeben werden. Allgemeinnarkosen und Splenektomie sollen vermieden werden. Symptomatisch gegen die Hyperkinesen kann Hyoscein ($2 \times 0,0004$ /d), eventuell mit Tetrophan kombiniert gegeben werden. ($2 \times 0,1$ /d n. Merguet). Ferner ist Harmin und Folia stramonii empfohlen worden. Neuerdings versucht man bei allen Tremorformen, besonders bei Wackeltremor Parpanit in hohen Dosen (ansteigend von $3 \times 0,0125$ - $6 \times 0,05$ /d), desgleichen Artane und Dibutil. (70) Die Komplikationen der schweren LC machen bisweilen eine Porto-Cavale Shuntoperation nötig. Neben allgemeiner und symptomatischer Behandlung muß in erster Linie versucht werden, die chronische Cu-Intoxikation zu beheben. Einmal soll versucht werden, eine möglichst Cu-arme Diät einzuhalten. So können besonders Cu-reiche Nahrungsmittel wie Leber, Gehirn, Bohnen und Eier in größeren Mengen vermieden werden. Selbstverständlich soll kein Cu-Geschirr zur Nahrungszubereitung verwandt werden. Cu-reiches Trinkwasser, etwa aus Warmwasserbereiter- und Leitungen (88) sollen ebenfalls vermieden werden. Als entscheidend für die Therapie hat sich die Erhöhung der Cu-Ausscheidung und der damit verbundene Abbau der path. Cu-Depots mittels Chelatbildnern herausgestellt. Nur mehr

selten verwandt wird heute das BAL (2,3 Dimercaptopropanol). P o r t e r empfiehlt 2 tiefe im. Inj. von 1,0 - 1,5 BAL/d. Die Behandlung wird während 10 Tagen in jedem 2. Monat ausgeführt. Die Cu-Ausscheidung steigt auf das 2-7 fache. Etwa 14 Tage nach Behandlungsbeginn tritt eine entscheidene Besserung von Tremor, Rigor und Dysarthrie ein, die 2-3 Monate anhält. (70) Noch bessere Resultate lassen sich mit Penicillamin und seinen Derivaten erzielen, sodaß diese heute fast ausschließlich zur Anwendung kommen. D-Pm ist nicht toxisch und frei von schädlichen Nebenwirkungen. B o u l d i n g verabreichte an seine Patienten in den letzten vier Jahren insgesamt mehrere Kilogramm Pm ohne irgendwelche Zwischenfälle zu erleben. Es traten weder gastro-intestinale Störungen auf, noch fanden sich allergische Manifestationen noch hämatologische Anomalien. Auch bei hoher Dosierung ist die Toleranz gegen Pm gut. L a n g e beobachtete keinerlei Zeichen eines Elektrolytverlustes, besonders wurde keine Erhöhung der Urin-Fe-Ausscheidung beobachtet. Leberfunktion und Blutgerinnung bleiben normal, doch sah L a n g e jetzt eine Praedisposition gegenüber Infektionen, die vor der Behandlung nicht vorhanden war. Interkurrente febrile Infekte und hartnäckige Furunkel mußten antibiotisch behandelt werden. (Während dieser Infektionen stieg das Serum-Cu nicht an, während das Serum-Fe wie beim Normalen abfiel.) Bei Behandlung mit DL-Pm treten in den ersten Tagen keine Komplikationen auf, doch im Laufe von Wochen und Monaten kommt es zu Übelkeit, Schwindel und zunehmenden Speichelfluß. (B o u l d i n g , P o r t e r) D-Pm ist also das Mittel der Wahl. Seine Dosierung ist nach den individuellen Bedürfnissen einzurichten und liegt im Mittel bei ca. 900 mg/die. Doch auch bei einer Dosis von nur 300 mg/die sah B o u l d i n g schon eindrucksvolle Erfolge. Auch Dosen von 1,2 - 1,8 g werden noch gut vertragen. In Verbindung mit Pm wird von manchen Autoren K_2S zur Verringerung der intestinalen Cu-Absorption gegeben. Als Komplikation wahrscheinlich der Kombination von Pm mit K_2S beobachteten G a r l a n d und S u m n e r (169; S. 227)

allerdings das Auftreten von schmerzhaften Ulcerationen im Mund- und Genitalbereich, die weder auf Fungizide noch auf Penicillin ansprachen. Orale Ulcerationen beobachtete auch C u m i n g s bei seinen Patienten, aber nur bei gleichzeitiger schlechter Zahnhygiene. (Persönliche Mitteilung) Als Alternative zu Kaliumsulfid sieht E a r l Versenat an. Er konnte zeigen, daß oral gegebenes Isotopen-Cu bei gleichzeitiger Gabe von Versenat nicht absorbiert wurde. B i c k e l beobachtete bei oraler Versenat-Gabe bei manchen Patienten eine gute, anhaltende Cu-Ausscheidung, bei anderen blieb es ohne Wirkung. I.m. gegeben erzielte er beträchtliche Cu-Ausscheidung, sah bei den betroffenen Pat. jedoch keinerlei klinische Effekte. (Auch EDTA und mehr noch HEDTA bewirken eine erhöhte Cu-Ausscheidung. (S e v e n -)).

Die klinische Besserung der Symptome der WKr nach Pm-Be-handlung ist eindrucksvoll. Selbst fortgeschrittene Fälle, die bettlägerig und völlig hilflos waren konnten soweit gebessert werden, daß sie wieder gehen und einfache körperliche Tätigkeiten ausführen konnten. Der Tremor mildert sich beträchtlich, desgleichen Dysarthrie und Rigidität. Die Hypersalivation verschwindet. Oft gelingt es die verlorene Schreibfertigkeit wiederzuerlangen; Fortschritte in der klinischen Besserung lassen sich mit Hilfe des Schreibtests gut objektivieren. Eine vollständige Wiederherstellung von schon anatomisch geschädigten Organen kann natürlich nicht erwartet werden.

Die starke und anhaltende cupruretische Wirkung von Pm übertrifft weit die Wirkung anderer cuprurettischer Substanzen wie BAL und Versenat. (53, 108, 132, 170, 197) Die Urin-Cu-Ausscheidung wird durch Pm auf das 4-6 fache erhöht. Nach mehrjähriger Therapie ist die Cu-Ausscheidung in vergleichbaren Zeiträumen im Gesamten herabgesetzt, doch bewirkt eine Erhöhung der Pm-Dosis immer noch einen steilen Anstieg in der Cu-Ausscheidung. Verdoppelung und Vervierfachung der Dosen geht jedoch nicht mit einem korrespondierenden cup-

retischen Effekt einher. (53) So konnte L a n g e bei einem Pat. nach einjähriger Pm-Therapie mit 1,8 g Pm nicht einmal mehr einen ebensogroßen cupruretischen Effekt erzielen, wie ehemals mit 0,9 g.

Die abnehmende Cupruriose nach langdauernder Behandlung, kann wohl nicht auf eine geringer werdende komplexbildende Fähigkeit von Pm zurückgeführt werden. Vielmehr wird die Ursache dafür in der Verringerung der für die Mobilisation mit Pm verfügbaren Cu-Bestände liegen.

Es ist nicht bekannt, ob dies für das gesamte abnorm gespeicherte Cu, oder nur für Teile davon gilt. Auffallend ist weiterhin die Abnahme der Serum-Cu-Werte im Laufe der Pm-Therapie.

W a l s h e stellt an zwei Patienten Untersuchungen an, um die zunehmende Resistenz gegen die cuprurische Funktion von Pm zu ergründen. Er maß dazu die endogene Cu-Clearance zu Beginn der Pm-Therapie und nach einem bzw. zwei Jahren ununterbrochener Therapie. Selbst wenn die absoluten Urin-Cu-Mengen nach einem Jahr geringer wären, müßte die Cu-Clearance noch genauso hoch sein, wenn der Pat. noch immer auf die Droge wie zu Beginn der Behandlung anspricht. Hätte der Pat. gegen die Droge eine Resistenz entwickelt, müßte die Clearance abnehmen. Die Cu-Clearance auf eine Pm-Dosis war nach langen Behandlungszeiträumen jedoch noch dieselbe wie zu Beginn der Behandlung, sodaß anzunehmen ist, daß der verminderte cupruretische Effekt von Pm nach langer Behandlungsdauer auf die Abnahme der lab'ilen Cu-Bestände zurückzuführen ist.

Wie erwähnt, soll eine Diät mit niedrigem Cu-Gehalt eingehalten werden. Destilliertes Wasser zur Zubereitung der Speisen kann nötig werden. Große Mengen Cu-freien Wassers getrunken unterstützen vielleicht die Therapie. Um eventuell doch auftretenden gefährlichen Nebenwirkungen von Pm durch Abbau der Zn und Co-Depots des Körpers entgegenzuwirken, substituierte B o u l d i n g einmal in der Woche die Mineralien.

Zusammensetzung der Minerallösung:

	g/l
CaCl_2	1,0
$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	1,0
$\text{MgCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,5
$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,2
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,2
$\text{MnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,2

30 ml davon werden i.v. gegeben.

Es gibt Fälle von HLD, die vollkommen Pm-resistent sind und auch auf massive Pm-Therapie keinerlei Besserung zeigen.

(S o o t h i l l)

Zusammenfassend empfiehlt sich die Kombination der drei grundlegenden therapeutischen Möglichkeiten:

1. Verminderung der Nahrungskupferzufuhr.
2. Reduktion oder Verhinderung einer Cu-Resorption durch den Darm.
3. Beseitigung der bereits vorhandenen Kupferspeicherung in der Organen.

Zu 1)

a) Der Cu-Gehalt des Wassers aus Hausleitungen und Brunnen sollte überprüft werden. Bei einem Wert über 1mg/l ist ent-mineralisiertes Wasser notwendig (110), das durch jede Apotheke billiger als destilliertes Wasser beschafft werden kann. Auch lassen sich kleine Demineralisierungsgeräte in die Wasserleitung einschalten.

b) Für Nahrungsmittelbedarf bestimmter Boden ist auf Cu-Gehalt zu prüfen. Es sind keine Cu-haltigen Düngemittel anzuwenden.

c) Keine Cu-haltigen Kochgeschirre verwenden. Am besten sich Glaspfannen zulegen. Vorsicht im Umgang mit Cu-haltigem Geld!

d) Kupferarme Kost. Angaben über den Kupfergehalt der Nahrungsmittel finden sich in den Geigy-Tabellen. (61)

e) Zufuhr Cu-haltiger Medikamente vermeiden. Zu beachten ist dies bei Verabfolgung von Eisenpräparaten. Manche Arzneimittel enthalten im Drageémantel Spuren von Cu.

Zu 2)

Man verabfolgt 3 x tgl. 0,02 Kaliumsulfid zu den Mahlzeiten, um das trotz kupferarmer Kost unvermeidbar zugeführte Nahrungskupfer in Form von Kupfersulfid für den Darm unresorbierbar zu machen. (Kaliumsulfid Heyl' in Kapseln zu 0,02)
Man kann auch folgendes Rezept verwenden: (110)

Rp. Kal. sulfurat. 4,0
 Amyl. tritic.
 Talc. albiss. -ā 16,0

m.f. pulv. divide in part. aeq. Nr. CC
da ad caps. gelatin.

Da der Organismus offenbar Cu durch die Galle ausscheidet, wäre es denkbar, daß auch dieses Cu durch das Kaliumsulfid abgefangen und dadurch eine Rückresorption vermieden wird.

Zu 3)

D-Penicillamin-HCL bewirkt, wie erwähnt, Rückgang der klinischen Symptome und vermag das Auftreten von klinischen Erscheinungen bei asymptomatischen Patienten zu verhüten. (183) Nach P o p p e r und S c h a f f n e r (169; S. 192) sprachen biopsische Verlaufskontrollen dafür, daß die Penicillamin-Therapie den Leberprozess zum Stillstand bzw. zur Rückbildung zu bringen vermag.

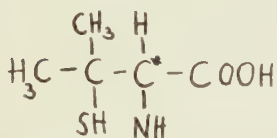
Dosierung: Die Dosierung von D-Penicillamin ist vom Ausmaß der Cupruresse abhängig. (110) Man muß eine konstante Cupruresse von mehr als 1mg/die anstreben. Zu Beginn der kontinuierlich durchzuführenden Behandlung reichen im allgemeinen 3x 2 Kapseln zu 0,15 g D-Penicillamin aus. Sie sollen eine Stunde vor den Mahlzeiten genommen werden. (110)

Da im Laufe der Zeit der kupruretische Effekt nachlassen kann, ist eine Dosiserhöhung auf 1,35 oder gar 1,8 g/die notwendig, was von den Ergebnissen der in halbjährigen Abständen durchzuführenden Urin-Cu-Bestimmungen abhängt. (110)

Die Chemie von Penicillamin:

Z.Zt. ist Penicillamin die Droge der Wahl bei der Behandlung der WKr.. (63, 197)

(Pm) Penicillamin ist eine schwefelhaltige Aminosäure mit dem korrekten Namen: α -Amino- β -Mercapto-Isovaleriansäure oder einfacher β -Thiolvalin oder $\beta\beta$ -Dimethyl-Cystein.



Es besitzt ein asymmetrisches C-Atom und kann so in der D,L und DL-Konfiguration vorkommen, wobei D die Konfiguration von rechtsdrehendem Glycerinaldehyd bedeutet.

D-Penicillamin-HCL dreht optisch etwas nach rechts, sodaß man richtiger von der Dd-Form spricht. In NaOH bildet sich die freie Aminosäure, die stark linksdrehend ist und deshalb eine DL-Form ist. Um Verwirrung zu vermeiden wird deshalb meist nur auf die Konfiguration Bezug genommen und von den Isomeren D, L und DL gesprochen.

Heute wird Penicillamin aus Penicillin G hergestellt. Es wird meist als Hydrochlorid angeboten, der stabilsten und am leichtesten gewinnbaren Form, aber gelegentlich auch als freie Aminosäure und für besondere Zwecke als N-Acetyl-Derivat. L-Penicillamin wird aus dem DL-Isomeren hergestellt, welches seinerseits synthetisch gewonnen werden kann.

Das D-Isomere ist für den Menschen am wenigsten toxisch, es wird von Mäusen bis zu 5g/kg Körpergewicht toleriert. Nur in wenigen Fällen wurde eine Hautallergie beobachtet.

Zusatz von Pm.HCL zu schlecht löslichen Salzen von Cu, Ag, Au, Antimon, Bs, Pb, Zn, Cr, Cd, Co, Ni, Fe erhöht deren Löslichkeit in Wasser beträchtlich. Die Stabilität der gebildeten Komplexe hängt vom Ionenmilieu ab, sodaß ähnliche Effekte in vivo nur durch klinische Versuche bestätigt werden können. Diese zeigten, daß Cu (201, 205), Bs, Pb und Fe (21) in vivo unter bestimmten Bedingungen in den Komplex einbezogen werden. Außerdem wurde das N-Acetyl-Derivat erfolgreich dazu benutzt, Ratten vor letalen Dosen von HgCl_2 zu schützen und die Hg-Intoxikation des Menschen zu behandeln. Auch mit Ca, Sr und Mg bildet Pm möglicherweise Komplexe. Weniger zeigt es, die Löslichkeit von Sr- und Ba-Sulfat zu erhöhen. Dasselbe gilt für Al, Mo, Vanadium, Thallium, Titanium und As. Die chemische Beschaffenheit der Metallkomplexe

ist nicht bekannt, aber wahrscheinlich wird ein 5-Ring gebildet, wobei Cu eine Bindung mit Schwefel, die andere mit Stickstoff eingeht.

Biochemische und pharmakologische Eigenschaften von Pm:

Da DL-Pm auch klinisch verwandt wird, seien einige Daten über seine Toxizität genannt: Die LD₅₀ einer einzigen oralen Dosis ist für die Ratte 365mg/kg. (A p o s h i a n 63) Doch zeigt sich bei Ratten nach Anwendung von 1-1,2 g N-Acetyl-DL-Pm/kg keinerlei toxische Reaktion.

L-Pm hat biologische Wirkungen, die unabhängig von seinen metallbindenden Eigenschaften zu sein scheinen. Seine inhibitorische Aktivität wurde bei einer Reihe von biologischen Systemen nachgewiesen: So beeinträchtigt es etwa das Wachstum von Ratten, die eine cholinfreie Diät bekommen. Diese Wirkung kann durch Vitamin B₆, Aminoäthanol und dessen N-Acetylderivate rückgängig gemacht werden. (169; S. 260) Die Inhibition von L-Pm und in geringem Grade auch von D-Pm der Lebertransaminasen (S c h e i n b e r g , 63, 102), der Leber-Cystein-Desulphydratase (7), der Synthese der - Aminolävulansäure (112), (wobei jedes dieser Enzyme Pyridoxal-5-Phosphat als Koenzym benötigt), weist auf die Einwirkung auf Pyr-5-Phosphat im Sinne einer Inaktivierung hin (194) Darin dürfte die biochemische Ursache der Toxizität von L-Pm zu suchen sein. L-Pm erhöht nicht nur die Cu-Ausscheidung im Urin, sondern auch die Vit.B₆- Ausscheidung. Soll der therapeutische Effekt nur in einer Erhöhung der Cu-Ausscheidung beruhen, dann sollte das D-Isomere Verwendung finden, da seine toxischen Eigenschaften viel geringer sind, als die der anderen Isomeren. Die Ursache ihrer Wirkung in Bezug auf den Cu-Stoffwechsel liegt für L-Pm und D-Pm darin, daß sie nicht, bzw. nur in geringem Umfang von Aminosäureoxydasen decarboxyliert werden, ganz im Gegensatz zu ihren Analoga wie Cys, β-Methyl-Cys usw.

Die vielen Wege, über die Cys im Körper abgebaut wird, sind wohl bekannt. Auf diesem raschen Ab- und Umbau beruht wahr-

scheinlich seine therapeutische Nutzlosigkeit bei WKr und HgCl_2 -Vergiftung. Im Gegensatz dazu ist Pm relativ stabil, worauf seine Wirksamkeit beruhen könnte. Wie zu erwarten war, ist N-Acetyl-Pm für keine der beiden Aminosäureoxydasen ein Substrat. (7) Um die Cu-Ausscheidung zu erhöhen, scheint die α -Aminogruppe vonnöten zu sein, da das N-Acetyl-Derivat die Cu-Ausscheidung nicht erhöht. (194) Dasselbe gilt für die Wirkung auf Vit. B₆.

Wiederum darf nicht angenommen werden, jede metabolisch stabile α -Aminosäure schütze gegen Metallvergiftung, wie es die Nutzlosigkeit von α -Amino-Isobutyrsäure bei Hg-Vergiftung zeigt. (A p o s h i a n 63) Auch die SH-Gruppe ist für die Wirksamkeit nötig, da Pm-Disulfid die Cu-Ausscheidung nicht erhöht. (W a l s h e 63)

Aus den vorliegenden Experimenten kann man schließen, daß weitere Substitution am β -C-Atom des Cys seine Angreifbarkeit durch L- und D-Aminosäureoxydase vermindert und daß dadurch seine Wirksamkeit bei der Behandlung von Schwermetallvergiftungen erhöht wird. (A p o s h i a n 63)

Außerdem ist bekannt (125), daß Aminosäuren, bei denen am α -Atom kein H-Atom gebunden ist, durch Aminosäureoxydasen nicht decarboxyliert werden

Es hat sich tatsächlich herausgestellt, daß Verbindungen wie z.B. β -Methyl- β -Äthyl-Cystein eine höhere Cu-Ausscheidung als Pm bewirken, wie S c h e i n b e r g bei der klinischen Anwendung feststellen konnte.

Versuche der C-Substitution bei WKr:

An vier Patienten, die allerdings schon an schweren Leber- und Gehirnschäden litten, unternahm B i c k e l den Versuch der C-Substitution. C. wurde in einem modifizierten Herstellungsschema nach H o l m b e r g und L a u r e l l gewonnen (83, 172). Die gewonnenen C.-Präparate wurden auf allgemeine Toleranz, pyrogene Effekte bei Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen und am isolierten Mäuseuterus getestet.

Die Versuche verliefen zufriedenstellend. Die Serumoxydaseaktivität wurde nach der Methode von H o l m b e r g und L a u r e l l bestimmt. (86) Für die immunologischen Bestimmungen wurde anti-menschliches C.-Serum vom Kaninchen benutzt, es wurde die Agardiffusionstechnik nach O u c h t e r l o n y angewandt. (133) Auf diese Weise konnten C.-Mengen bis herunter auf 5-10 g halbquantitativ bestimmt werden. Resultate: Während i.m. Injektionen weder biochemische noch klinische Erscheinungen der Krankheit meßbar änderten, normalisierten 600-800 mg C. i.v. täglich, die Oxydaseaktivität, C. und Cu-Konzentrationen des Serums, ohne die Cuprurie und Aminoazidurie zu ändern. Bei einem Pat. wurden schwere Nebenwirkungen in Form von Kreislaufkollaps beobachtet. Die Wirkung der i.v. Inj. wurde in zwei Fällen bis zu einem Jahr beobachtet. Obwohl die biochemische Normalisierung leicht zu erzielen war, trat keine klinische Besserung ein. (Ähnliche Resultate erzielte auch S c h e i n b e r g .) Mehrere Ursachen können dafür verantwortlich sein: Alle Pat. befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Kr mit irreversiblen Leber- und Hirnschäden. Vielleicht konnten die C.-Aufbereitungen nicht alle Funktionen des Enzyms ersetzen, da sie möglicherweise bis zu einem unbekannten Grade durch den Fraktionierungsprozess denaturiert waren. Das Cu konnte diesen Präparaten ohne Verlust der Oxydaseaktivität nicht entzogen werden, sodaß täglich beträchtliche Cu-Mengen infundiert wurden, die durch die Cu-entziehende Therapie, die gleichzeitig angewandt wurde, eventuell nicht ausgeglichen wurde.

Weitere Versuche der C.-Substitution sollten die Gewinnung eines Cu-freien Apoproteins abwarten, außerdem sollten sich die Patienten nicht in einem Stadium befinden, wo irreversible Schäden ihrer Lebenserwartung schon Grenzen gesetzt haben.

Klinische Symptomatik anhand von 16 Fällen von Morbus Wilson:
(Aus d. Univ. Nervenlinik München (Dir. Prof. Dr. K. Kolle))

1. Morbidität: In den 15 Jahren von 1949 bis 1963 wurde an der Nervenlinik der Universität München unter insgesamt 55.805 stationären Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen 15x die Diagnose eines Morbus Wilson gestellt, was einem Anteil von 0,27% entspricht. Unter 29.089 männlichen Patienten wurde 8x diese Diagnose gestellt, während sie unter 26.716 weiblichen Patienten 7x gestellt wurde (0,26%). Unter 4000 stationären Patienten fand sich also im Durchschnitt einer mit einem M. Wilson. Hierbei handelt es sich natürlich um eine ausgewählte Personengruppe, die Morbiditätsziffer bei der Durchschnittsbevölkerung dürfte noch weit niedriger liegen. B e a r n fand bei der Bevölkerung von Süditalien, die allerdings durch ihre hohe Konsanguinitätsrate von von 0,1 belastet ist, eine Morbidität von 1: 10.000 . Die Häufigkeit des mutierten Gens war hier 3:500, während sie etwa in der Bevölkerung der USA 1:500 ist. (15)

2. Manifestationsalter: Der Beginn der Erkrankung konnte nur anamnestisch ermittelt werden. So traten die ersten Symptome der Krankheit bei neun Patienten im Alter von 14-20 Jahren auf, bei weiteren dreien im Alter von 20-25 Jahren, bei den übrigen vier im Alter von etwa 30 Jahren.

3. Cornealring: In sieben der 16 Fälle wurde die Diagnosestellung durch das Vorhandensein des für M. Wilson pathognomonischen Kayser-Fleischer'schen Cornealrings erleichtert. Die übrigen Fälle wurden anhand der klinischen Symptomatik und der charakteristischen Veränderungen im Cu-Stoffwechsel diagnostiziert.

4. Anamnese: Die Beschwerden, die zum Arzt führten waren mannigfaltig. In fast allen wurde über Zittern in einer oder mehreren Extremitäten geklagt. Bei Bewegungen verstärkte sich das Zittern oft zu grobem Wackeln und zu ausfahrenden Schüttelbewegungen. Auch Zittern des Kopfes wurde in mehreren Fällen beobachtet. Neben Allgemeinsymptomen wie Schlaf-

störungen, Müdigkeit, Nervosität wurde auffallend häufig über Veränderungen der Sprache und des Ganges geklagt. Von Seiten des ZNS wurde noch über Seh- und Hörverschlechterung, Schwindel, Nachlassen der Muskelkraft, von Seiten des Vegetativen NS über Schwitzen und erhöhten Speichelfluß geklagt. Besonders zahlreich waren die Klagen über seelische Veränderungen: Vergeßlichkeit, Merkschwäche, unbeholfenes Denken, Ungeschicklichkeit, allgemeine Verlangsamung, Antriebslosigkeit, erhöhte Reizbarkeit und Weinerlichkeit werden erwähnt. Ein Fall imponierte wie eine Bulbärparalyse, wobei Schluck- und Sprachstörungen im Vordergrund standen.

5. Familienanamnese: Die FA gab nur in drei Fällen gewisse Hinweise, wobei in einem Fall eindeutige Heredität nachgewiesen werden konnte. Es handelte sich hier um drei Geschwister mit M. Wilson.

6. Anamnestische Hinweise auf eine Leberschädigung fanden sich bei einem Drittel der Kranken. In einem Fall bestanden wiederholte Leberschwellungen, in den übrigen fünf Fällen bestand ein Ikterus, der in zwei Fällen dem Ausbruch der Krankheit unmittelbar voranzugehen schien.

7. Beim Status fiel in 4 Fällen eine besonders am Stamm lokalisierte Adipositas auf. Drei der fettsüchtigen Patienten waren allerdings Geschwister.

8. Neurologische Befunde:

a) Sensibilität: Vorweggenommen sei, daß die Sensibilität in allen Fällen, soweit prüfbar, für alle Qualitäten intakt war, welcher Befund differentialdiagnostisch gegen eine MS verwandt werden kann. Nach fünfjähriger Krankheitsdauer zeigte ein Patient bei einer Nachuntersuchung allerdings auch Sensibilitätsstörungen im Sinne einer Hypästhesie und Hypalgesie im Bereich des N.V. Sensibilitätsstörungen, abgesehen vielleicht von Akroparästhesien (wie sie in einem Falle im Bereich der Nase auftraten), gehören sicher nicht zum Frühbild eines M. Wilson.

b) Die Befunde an den Hirnnerven waren relativ unergiebig.

Außer dem Kasus, der als Bulbärparalyse eingewiesen worden war und die Symptome einer Hyperopie, einer mittelgradigen Konvergenzschwäche, einer deutlichen mimischen Starre und Lidflatterns, sowie rechtsseitiger Hörverschlechterung, unbeholfenen Schluckaktes u. Abweichens ^{der} Zunge aufwies, waren pathologische Befunde an den Hirnnerven nur vereinzelt nachzuweisen. Am häufigsten waren der NVII und N XII betroffen. In etwa der Hälfte der Fälle fand sich Zungentremor, gelegentlich auch ein leichtes Abweichen beim Herausstrecken. Die path. Befunde am Facialis sind unter den Symptomen Hypomimie etc. dargestellt.

c) Störungen der Pupilleninnervation fanden sich in keinem Fall. Die Augen waren isocor, die Pupillen reagierten prompt auf Licht und Konvergenz.

d) Nystagmus kam in einem Drittel der Fälle zur Beobachtung. Es handelte sich meist um einen langsamen, groben Einstellnystagmus. In zwei Fällen war der Nystagmus seitenbetont.

e) Der Tonus der oberen Extremität war in sieben Fällen leicht bis deutlich, meist spastisch erhöht. Nur drei der 7 Fälle zeigten eine Tonuserhöhung im Sinne eines Rigors.

f) Der Tonus der untern Extremität war in der Hälfte der Fälle (= 8 Fälle) erhöht, davon in einem Fall nur geringfügig. Zweimal bestand deutlicher Rigor. In den übrigen fünf Fällen bestand deutliche spastische Tonuserhöhung, wobei zweimal Spitzfußstellung und Adduktorensasmus beobachtet wurde. Die Motilität der Extremitäten war, soweit sie nicht durch stärkere Tonuserhöhung beeinträchtigt wurde, ungestört.

g) Die Armeigenreflexe fielen durch eine gewisse Hyperreflexie auf. In fast allen Fällen waren sie lebhaft bis sehr gesteigert, mit z.T. erweiterten reflexogenen Zonen. In einigen Fällen war die Reflexsteigerung seitenbetont.

h) Hyperreflexie zeigte sich auch beim PSR und ASR in den meisten Fällen. Auch hier war die Reflexsteigerung in einigen Fällen seitenbetont, desgleichen fanden sich auch erweiterte reflexogene Zonen. Nur in einem Fall werden normale Reflexe erwähnt, in einem anderen fehlte der ASR li.

i) Die Bauchhautreflexe waren, soweit in den Krankengeschichten erwähnt, in allen Fällen intakt, in wenigen Fällen lebhaft, in einem Fall seitenungleich. Diese intakten BHR können neben dem Liquorbefund als Zeichen gegen eine MS ^{werden} verwandt

j) Deuteten schon die gesteigerten Armeigen- und Beinreflexe bei einem Großteil der Patienten auf eine Schädigung des Pyramidenbahnsystems, so wurde diese Schädigung bei knapp der Hälfte der Fälle (nämlich sieben), durch Auftreten pathologischer Reflexe evident. Im Einzelnen traten bei den sieben Patienten mit pathologischen Reflexen folgende spastische Reflexe auf:

1. Pat. männl.: Spontanbabinski, li mehr als re; Trömner bds+, Knips bds+, Mayer re +, Spontanbeinklonus.

2. Pat. männl.: Babinski bds +, Oppenheim bds +, Gordon bds +, unerschöpflicher Dorsalklonus; Mendel-Bechterew bds +. Chaddock bds +.

3. Pat. männl.: Oppenheim li +, Gordon li +, erschöpfbarer Patellarklonus re; Rossolimo bds +, Mendel-Bechterew bds +.

1. Pat. weibl.: Gordon bds +; Trömner bds +, Knips bds +; Rossolimo bds +, Chaddock deutl. Spreizphänomen.

2. Pat. weibl.: Trömner re +, Knips re +.

3. Pat. weibl.: Trömner bds +, Knips bds +.

4. Pat. weibl.: Spontanbabinski bds, re unerschöpflicher Patellarklonus. Pyramidenbahnsymptome traten bei unseren Patienten mit M. Wilson in 44% auf, gegenüber 20%, wie sie in der Literatur erwähnt werden. (70)

k) Wie schon die Anamnese ergab, fühlten sich die meisten Patienten durch einen Tremor der Extremitäten und d. Kopfes belastigt. Auffallend war, daß der Tremor in Ruhe in vielen Fällen fast vollkommen verschwand, um bei Bewegungen, Anstrengungen und auch beim Einnehmen einer bestimmten Haltung wieder in verstärktem Maße hervorzutreten. Emotionale Erregung verstärkte bei mehreren Patienten den Tremor entscheidend.

Nicht immer macht der Tremor den Eindruck durch ein organisches Leiden hervorgerufen zu sein, besonders nicht zu Beginn

der Erkrankung. So konnte einer der Patienten die Wackelbewegungen seines rechten Armes durch Strecken des Arms oder durch Druck an die Stelle des Radialispulses kupieren. Ein Bekannter des Kranken berichtet, das die Wackelbewegungen schon auf einen mahnenden Blick hin unterblieben. Auch der, allerdings nur vorübergehende Erfolg von Hypnose, kleiner Psychotherapie und faradischen Strömen sprach für einen psychogenen Tremor bei einer Primitivreaktion und erst Monate später konnte durch Hinzutreten neuer Symptome die Diagnose M. Wilson gestellt werden.

Wie erwähnt ließen Haltungs- und besonders Bewegungsintentionen den Tremor besonders stark hervortreten und oft zu einem groben Wackeln und Flügelschlagen ausarten.

Intentionstremor ist eines der neurologischen Hauptsymptome d. M. Wilson. Bei den acht männlichen Patienten war er sechsmal deutlich, einmal unsicher und in einem Fall nicht nachzuweisen. Bei den acht weiblichen Patienten war er 4 x, davon zweimal jedoch nur beim FNV nachzuweisen. Insgesamt fand sich ein Intentionstremor also bei 69% der Patienten.

1) Koordinationsstörungen zeigten sich besonders häufig bei der Diadochokinese. So hatten 9 Patienten (+56%) eine ausgeprägte Dysdiadochokinese.

Beim FNV wiesen 12 Patienten (=75%) deutliche Störungen auf. Der FNV wurde in den Krankengeschichten als "langsam, unsicher" bis zu "schwer ataktisch, grobschlägigem terminalem Tremor, Flügelschlagen und keine Zielbewegungen möglich", charakterisiert.

Beim KHV zeigten sich ähnliche Störungen nur in 7 Fällen (=44%). Der Gang war nur in drei Fällen unauffällig. Die übrigen 13 Patienten (=81%) zeigten z.T. ein Fehlen der unwillkürlichen Mitbewegungen, deutliche Bewegungsarmut, spastische Gangart (in einem Fall mit Circumduction) oder durch Hyperkinesen behinderte, ataktische Gangart.

Beim Blindgang fiel in 4 Fällen Ataxie, Abweichen und Unsicherheit auf.

Beim VHV der Arme und Beine war selten ein Absinken, doch

öfters ein deutlicher Haltungstremor zu bemerken.

m) Die grobe Kraft in den Armen und Beinen war im Allg. unauffällig. Nur in einem Fall war sie in den Armen herabgesetzt, in den Beinen deutlich herabgesetzt.

n) Hypomimie: Deutlicher hypominischer, starrer Gesichtsausdruck fiel bei 9 Patienten (=56%) auf.

o) Dysarthrie zeigten 7 Patienten. (=44%) Die Sprache war monoton, langsam und verwaschen, in drei Fällen skandierend.

p) Zwangslachen trat in einem Fall gelegentlich auf, während ein anderer nach 4 jähriger Krankheitsdauer sowohl Zwangslachen und Zwangsweinen demonstrierte.

q) Choreatisch-athetotische Hyperkinesen wurden in zwei Fällen beobachtet. In einem Fall begann das Krankheitsbild mit einer choreatischen Bewegungsunruhe sämtlicher Extremitäten.

r) In einem Fall trat schon zu Beginn der Erkrankung eine linksgerichtete torsionsdystonische Torticolliskoliose auf.

s) An vegetativen Symptomen boten fünf Fälle eine generelle Hyperhidrosis.

Heftige, subjektiv sehr störende Hypersalivation zeigten 2 Patienten. In drei Fällen wurde ein verstärkter Dermographismus festgestellt. Akrocyanose war in 2 Fällen zu beobachten.

Keiner der männlichen Patienten klagte über Potenzstörungen. Die Hälfte der weiblichen Patienten gab an, ihre Menses seien immer unregelmäßig.

Bei einer Patientin zeigte sich ein viriler Behaarungstypus.

t) Stigmata degenerationis fanden sich in sechs Fällen:

2 x genu valga bds, 2 x Spitzfußstellung u. kleiner Schädel, 1 x angedeuteter Turmschädel, 1 x mäßiger Hohlfuß bds.

9. Störungen der Leberfunktion gehören zum Bild des M. Wilson.

Eine Lebercirrhose kam nur in einem Fall zur Beobachtung.

Ansonsten zeigte sich eine gestörte Leberfunktion bei folgenden Untersuchungen: Klinisch war die Leber in sieben

Fällen, z.T. erheblich vergrößert, druckschmerzhaft und derb,

in einem Falle weich. Einer der männlichen Patienten bot außerdem das Bild einer Gynäkomastie.

Das Weltmann'sche Koagulationsband wurde in 12 Fällen bestimmt. Die Ergebnisse waren: 6, 2x 7, 2x $7 \frac{1}{4}$, 2x $7 \frac{1}{2}$, 4x 8. Pathologische Werte fanden sich also in etwa 5 Fällen. Der Thymoltrübungstest war in drei Fällen positiv, in einem vierten schwach positiv. Die Kadmiumsulfatreaktion war in einem Fall schwach positiv. Das Gesamtbilirubin wurde in 11 Fällen bestimmt. Nur in einem Fall war es geringfügig auf 1.1 erhöht. Die Takata-Ara-Reaktion wurde 4x mit negativem Ergebnis durchgeführt.

Gute Hinweise auf eine Leberfunktionsstörung lieferte die Serum-Elektrophorese. Sie lieferte 5x positive Ergebnisse. Viermal waren die Gammaglobuline deutlich erhöht auf Werte von 21,1; 23,8; 23,9. In einem Fall waren die Beta-Globuline deutlich erhöht: Beta 1= 16,3 Beta 2= 28,7.

10. Die Zellzahl im Liquor war uncharakteristisch und betrug von $\frac{2}{3}$ bis $\frac{8}{3}$ Zellen. Der Eiweißquotient war nur in einem Fall auf 0,5 erhöht, ansonsten immer uncharakteristisch. Die Reaktionen auf Lues deckten bei einer Patientin eine zusätzliche Lues latens auf. Hinweise auf eine organische Hirnkrankheit fanden sich in der Liquorelektrophorese in 4 Fällen. Dabei waren die Gamma-Globuline 2x auf 11,3 und 12,9 erhöht; die Beta-Globuline auf 22,5 und die Gamma-Gl. auf 14,3; und schließlich die Beta-Gl. auf 22,4 erhöht.

11. Die Subocc. Encephalographie zeigte in sieben Fällen deutliche Verplumpung der Ventrikelformen und der Basalcisternen und lieferten somit gewisse Hinweise für einen Hirnsubstanzschaden. die Schädelleeraufnahmen zeigten in keinem Fall Zeichen eines erhöhten Schädelinnendrucks.

12. Bei 8 Patienten wurde ein EEG angefertigt. In einem Fall war es grobpathologisch mit frontalem Delta-Fokus. Weitere Befunde waren 1x Normvariante, 1x Herdbefunde occ. re., 2x Ruhe und HV-EEG am Rande der Norm mit unregelmäßiger Grundtätigkeit und überlagernden langsamen Wellen, 1x mäßige

bis stärkere Allgemeinveränderungen und Linksbetonung, 1x EEG im Bereich der Norm mit ziemlich regelmäßiger und frequenzkonstanter teilweise langsamer Grundtätigkeit und spontanen Ermüdungsstadien.

Ein weiterer Patient zeigte im EEG etwas spärliche und verlangsamte Grundtätigkeit, deutlichere Delta-Tätigkeit. Linksbetonung und diffuse Anomalien. Nach einem Krankheitsverlauf von zwei Jahren war das Ruhe EEG abnorm mit sehr flacher, verlangsamer Grundtätigkeit und streckenweisen Nullstadien. W e i n e r fand diese Abflachung im Kurvenverlauf bei mehreren Wilson-Patienten und es stellt sich die Frage, ob sie für M. Wilson typisch sind. (203)

13. Kupferbestimmungen im 24h-Harn wurden in 5 Fällen durchgeführt. Alle Werte waren deutlich, in einem Fall bis auf das 8-fache der Norm erhöht; Werte in Gamma: 115; 240; 255; 264; 462. (norm. um 45 Gamma; Normbereich 30-60 Gamma). Bemerkenswert ist, daß die enorm erhöhten Harnkupferwerte von 462 Gamma nach zweimonatiger Sulfactin-Therapie (BAL) in den oberen Bereichen der Norm abfielen, nämlich 52 Gamma. Kupferbestimmungen im Serum wurden in 7 Fällen durchgeführt. Gegenüber von normal 120-160 Gamma % waren alle Werte bei den Patientenserum deutlich, z.T. bis auf die Hälfte erniedrigt. Werte in Gamma%: 111.0; 79.0; 79.0; 56.0; 56.0; 68.0; 51.0. Dem noch relativ hohen Wert von 111 Gamma % Serum-Cu entsprach bei der Bestimmung der Harn-Cu-Ausscheidung ein auf etwa das 6-fache d. Norm erhöhter Wert (240 μ g), sodaß auch hier die Kupferstoffwechselstörung bestätigt wurde. Nach zweimonatiger Sulfactin-Therapie stieg der Serum-Cu-Spiegel bei einem Patienten deutlich von 79 auf 94 Gamma%, während die Harn-Cu-Werte in den Normbereich abfielen. (s.o.) Einer der Patienten mit 56 Gamma% Serum-Cu hatte einen normalen Serum-Caeruloplasmin-Spiegel, was nicht verwundert, da heute bekannt ist, daß C. heterogen zusammengesetzt ist und bei M. Wilson offensichtlich die normale Hauptkomponente C-C(80%) auf Kosten der Komponente C-D vermindert ist. (28; S. 81)

14. Nachzutragen bleibt, daß die Normamastix-Kurve meist linear verlief, nur in zwei Fällen eine Linkszacke bis IV im Röhrchen II aufwies.

Uncharakteristisch waren auch die Blutbefunde. Nur ein Patient wies eine Anämie von 75% Hb und eine Leukopenie von 3400 auf. Die BKS war in einem Drittel der Fälle leicht bis deutlich erhöht: 10/27 - 40/77.

15. Bei mehreren Patienten fielen Versagenszustände, die mit dem Krankheitsbeginn zusammenfielen, auf. So wurde sie z.T. von ihren Arbeitgebern wegen schlechter Arbeitsleistung entlassen, bevor noch sehr deutliche Krankheitszeichen auftraten. So übersah eine Patientin, von Beruf Schrankenwärterin 3x ein Zugsignal, und wurde deswegen entlassen.

16. Die Grundintelligenz war bei knapp der Hälfte der Patienten auffallend niedrig. Zwei Patienten wurden als debil klassifiziert, wobei die eine einen IQ. = 44 hatte. Zwei weitere Patienten lagen in ihrer Intelligenz an der Grenze der Imbezillität. Sie konnten einfachste Rechnungen nicht durchführen und Sätze mit 3-4 Wörtern nicht nachsprechen. Die IQ.-Bestimmung bei einem dieser Patienten ergab 48. Bei weiteren drei Patienten wurde die Intelligenzstufe als niedrig bezeichnet. Es stellt sich hier die Frage, ob nicht doch die Intelligenz bei M. Wilson durch die, von Geburt an bestehende Cu-Stoffwechselstörung, beeinträchtigt ist. In allen Fällen bestand diese Stoffwechselstörung bis zum Auftreten der ersten klinischen Symptome ja mindestens 14 Jahre.

Die übrigen Fälle hatten anscheinend, soweit es aus den Krankengeschichten hervorgeht, einen normalen Intelligenzgrad, der auch einigermaßen erhalten war.

17. Psychische Veränderungen konnten in jedem einzelnen Fall nachgewiesen werden. Die meisten Patienten waren im Sinne eines organischen Psychosyndrom mit euphorischer Grundstimmung verändert. Geistige Einengung, Antriebslosigkeit, Abstumpfung, Affektlabilität, Störungen der Auffassungs- und Merkfähigkeit fielen unabhängig vom Grad der Grundintelligenz auf.

Bei den Pat. mit stärkeren Intelligenzdefekten gelangen die Erfassung von Handlungen und Sinneszusammenhängen nur mangelhaft, desgleichen waren Urteilsvermögen und Kritikfähigkeit mangelhaft bis völlig unausgebildet, gleiches gilt für Kombinationsgabe und Überschau.

18. Der Verlauf der Erkrankung war, soweit er aus den Krankengeschichten hervorgeht, progredient und führte in einigen Fällen zu vollkommener Hilflosigkeit. So kamen zu einseitigen Störungen solche der kontralateralen Seite usw. Bei Wiederaufnahme konnte immer wieder eine oft bedeutende Besserung der Zustandsbilder erzielt werden, sodaß man den Eindruck gewinnt, daß einige Patienten sich der konsequenten ambulanten Therapie ihres Hausarztes entzogen. Das neue, oral anwendbare Therapeuticum Penicillamin dürfte einen nicht unbedeutenden Vorteil auch in psychischer Hinsicht gegenüber dem in unseren Fällen noch angewandten Sulfactin bringen. Für Spontanremissionen fand sich in den Krankengeschichten kein Anhalt.

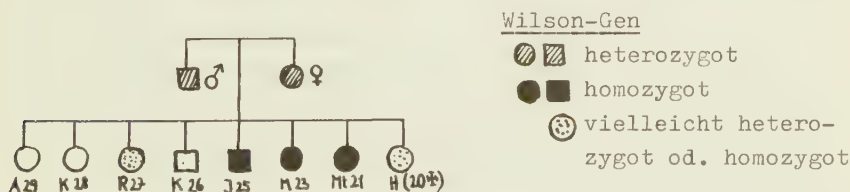
19. Der Therapieerfolg mit Sulfactin, kombiniert mit Krankengymnastik, Leberschutzstoffen und Mitteln gegen die Hyperkinesen war immer ein relativ guter, wenn auch nicht anhaltender. So konnte in einem Falle nach 5 jähriger Krankheitsdauer, wo schon alle klassischen Symptome des M. Wilson bestanden und grösste Störungen eine beinahe vollkommene Hilflosigkeit bedingten, der Zustand soweit gebessert werden, das selbständiges Essen und die Verrichtungen des Alltags wieder selbst ausgeführt werden konnten. Der Gang, der durch Hyperkinesen der Beine stärkstens gestört war, wurde mitunter nahezu unauffällig. Die Therapieerfolge dürften sich durch das stärker Cu-entziehende Mittel Penicillamin noch steigern lassen. Wahrscheinlich als Folge der Sulfactintherapie kam es in einem Fall nach 2 wöchiger täglicher Inj. einer Amp. Sulfactin im. zu einem Ansteigen der Eosinophilen im Blut von 3 auf 13%.

In einem anderen Fall wurde die Sulfactin-Medikation wegen

Neigung zu Übelkeit und Erbrechen vorübergehend abgesetzt. Bei einer anderen Patientin wurde 1953 der Versuch unternommen, die dauernden motorischen Schleuderbewegungen der Arme, des Kopfes und des Rumpfes durch Durchtrennung der 6-8. cerv. Wurzel li. zu bessern. Die Patientin verstarb aber bald nach dem Eingriff an einer Thrombose des li. Sinus sigmoideus.

20. Knochenschädigungen wie Decalcifizierungen, Osteoporosen und Spontanfrakturen wurden nicht beobachtet.

21. Eindeutige Hinweise auf die recessive Vererbbarkeit d. M. Wilson zeigte dessen Auftreten bei den drei Geschwistern Josef Z., (25J) Maria Z. (23J) und Mathilde Z. (21J). Anamnestisch konnte ermittelt werden, daß die aus Nieder-Bayern stammenden Eltern immer gesund gewesen seien. Der Vater sei mit 85 Jahren gestorben. Mutter und Großmutter der Patienten lebten noch und seien gesund. Insgesamt seien es 8 Geschwister gewesen: Anne 29j, Kathe 28j, Rosa 27j, Kurtfeld 26J, Josef 25J, Maria 23J, Mathilde 21J und Hedwig (vor 2J mit 20J gestorben). Der ältere Bruder sei verheiratet und habe ein gesundes Kind. Die jüngste Schwester Hedwig habe die gleiche Krankheit gehabt und sei mit 20J gestorben. Zwei ander Schwestern seien intellektuell zurückgeblieben. Aus diesen Angaben kann der Stammbaum der Familie aufgestellt werden:



Da beide Eltern nie Symptome eines M. Wilson hatten, können sie in Bezug auf das Wilson-Gen nur heterozygot sein. Unsere drei Patienten sind eindeutig homozygot krank. Die Schwester Rosa und Hedwig aller Wahrscheinlichkeit nach heterozygot mit dem Wilson-Gen behaftet, vielleicht aber auch homozygot

krank. Nach den Mendel'schen Gesetzen wären bei recessiver Vererbung 25% reinerbig gesund, 25% homozygot krank, die übrigen 50% heterozygote Überträger. Zwar sind diese Wahrscheinlichkeitszahlen auf nur 8 Individuen nicht anwendbar, doch kann man trotzdem noch Heterozygote oder sogar noch asymptomatische Kranke vermuten. Es wäre interessant diese Verhältnisse etwa durch Messung des radioaktiven Cu-Uptakes der Leber nach O s b o r n und W a l s h e (169; S. 141) zu klären.

Zusammenfassung:

Nach heutiger Auffassung beruht die hepato-zerebrale Degeneration auf einer recessiv vererbten Eiweiß- und Kupferstoffwechselstörung, verbunden mit einem Mangel oder einer Funktionsstörung des Cu-Proteids Caeruloplasmin. Mittels Stärkegelelektrophorese oder Chromatographie kann nachgewiesen werden, daß Wilson-Kranke fast ausschließlich eine Caeruloplasminmodifikation D (CD) besitzen, wie sie auch Neugeborene haben. Während die Leber des Neugeborenen imstande ist, im Laufe des ersten Lebensjahres das Transport-Caeruloplasmin C (CC) zu bilden, das, wie beim gesunden Erwachsenen 80% des Gesamt-Caeruloplasmins ausmacht, läßt sich beim Wilson-Kranken diese Komponente CC nicht nachweisen. Nach der Hypothese R i c h t e r i c h s fehlt beim Wilson-Kranken auf Grund eines Gendefekts ein kinaseartiges Enzym, das das normalerweise leberständige Speicher-C. D (CD) in das Transport-C. C (CC) umwandelt. Bei einem Mangel an funktionsfähigem Transport-C., das normalerweise 2-5% der α_2 -Globulinfraction ausmacht, sinkt der Gesamt-Cu-Gehalt im Plasma, selbst wenn die nicht C. gebundene Cu-Fraktion um ein Vielfaches ansteigt. Es resultiert die diagnostisch wichtige Hypocuprämie. Das nicht C.-gebundene Cu tritt vermehrt in Gewebe und Körperflüssigkeiten über, was zu einer beträchtlichen Anhäufung von Cu vor allem in Leber, Gehirn und Cornea führt. Die Symptomatologie des M. Wilson wird als Folge dieser chronischen Cu-Intoxikation verstanden. Der Gen-

defekt kommt in der Gesamtbevölkerung in 2%o vor.

Absoluter Cu-Mangel wurde beim Menschen nicht beobachtet, doch führt dieser bei Tieren zu einer Reihe von Störungen in biochemischen Reaktionsabläufen (klinisch zu einer Anämie), was nicht verwundert, da Cu essentieller Bestandteil einer Reihe von Enzymen und Proteinen ist. (z.B. Cerebrocuprein I, Caeruloplasmin, Cytochrom-C-Oxydase, Tyrosinase, u.a.)

Schon in Konzentrationen von $10^{-6}M$ wirkt Cu als Enzymgift. Durch Inhibition von Glutathion (Coenzym der Triosephosphatdehydrogenase) und Isocitronensäuredehydrogenase kann es zum Sistieren der Glykolyse und des Citronensäurezyklus kommen, die Zelle wäre ihrer Energielieferanten beraubt, was den Zelltod zur Folge hätte.

In Familien, in denen schon ein Fall von M. Wilson auftrat, erscheint es aus Gründen einer Frühtherapie oder aus Gründen der Erbhygiene von Wichtigkeit, die nahen Verwandten des Kranken, besonders Geschwister, als homozygot gesund, als heterozygote Träger des Wilson-Gens oder als homozygot krank zu beurteilen; denn aller Wahrscheinlichkeit nach kann die Frühtherapie bei klinisch noch asymptomatischen, jedoch homozygoten Trägern des Gendefekts, das Auftreten klinischer Erscheinungen des M. Wilson verhindern. Die eindeutige Beurteilung gelingt manchmal nicht durch die übliche quantitative Bestimmung des Serum-Caeruloplasmins, des Serum-Cu und der Cu- und Aminosäureausscheidung im Harn. Zur sicheren Klassifizierung bestehen folgende Möglichkeiten:

1. Bestimmung der C.-Subfraktionen C und D.

2. Methode nach Sternlieb-Morell-Scheinberg: Bestimmung des Einbaus von radioaktivem Cu64 in C., der beim Heterozygoten und beim homozygot Kranken gestört ist. Der mangelhafte Einbau kann mittels eines Testindex $R = \frac{\text{Cu64 Aktivität nach 48h}}{\text{Cu64 Aktivität n. 1-2h}}$ erfaßt werden. 2 mg Cu64 werden oral appliziert (0,5-2 mc), es sind 2 Aktivitätsmessungen im Serum notwendig.

3. Methode nach Osborn-Walshe: Sie beruht auf der Beobachtung, daß beim Gesunden, 2h nach i.v. Injektion von 100 mc Cu64,

90% der Aktivität in der Leber gespeichert werden, während Wilsonkranke in dieser Zeit nur etwa 2% speichern. Als Testdosis genügen für Erwachsene 12 μ c, für Kinder 7,5 μ c. Es sind 2 Impulszählungen nach 8h und 24h über der Leber erforderlich.

Die Leberzellschädigung bei M. Wilson scheint morphologisch einigermaßen spezifisch zu sein. Die Cirrhose scheint nicht, wie andere Cirrhosetypen durch selbst fortschreitende Prozesse, unabhängig vom auslösenden Agens charakterisiert zu sein, wirksame Therapie wird deshalb den Prozess stoppen. Erhöhung der C.-Konzentration durch Oestrogene (wie sie physiologisch in der Gravidität erfolgt) hat sich therapeutisch nicht bewährt, dergleichen nicht Versuche einer C.-Substitution. Therapeutisch wird heute angestrebt eine Verminderung der Nahrungskupferzufuhr, Verminderung der Cu-Resorption durch den Darm und Beseitigung der Cu-Speicherung in den Organen mittels Metalcaptasen wie BAL (Sulfactin) und Penicillamin.

Bei 16 eigenen Fällen wurden Symptomatik und diagnostische Hinweise nachgeprüft. Für die Frühdiagnose wichtig erscheint, daß sechs Kranke, also über ein Drittel, Hinweise auf die Leberschädigung in Form von durchgemachten ikterischen Schüben zeigten. Ein Cornealring fand sich in 7 Fällen. In 7 Fällen traten als Zeichen einer schwereren Pyramidenbahnschädigung spastische Reflexe auf, während in allen übrigen Fällen eine gewisse Hyperreflexie der Extremitäten auf eine frühe Pyramidenbahnbeteiligung hinwies. Koordinationsstörungen verschiedenster Art waren fast immer nachweisbar. Weltmann-KB und Serum-Elpho ermöglichten in je 5 Fällen das Erkennen einer Hepatopathie. Das EEG scheint erst nach mehrjährigem Krankheitsverlauf eindeutig pathologisch auszufallen. Das Encephalogramm lieferte in knapp der Hälfte der Fälle pathologische Befunde, wie Verplumpung der Ventrikelformen und Basalcisternen. In knapp der Hälfte der Fälle war die Grundintelligenz auffallend erniedrigt. Psychische Störungen im Sinne einer emotionalen Abstumpfung, Antriebslosigkeit und Affektlabilität waren fast immer nachweisbar und gaben somit gute diagnostische Hinweise.

Autorenverzeichnis:

1. Adelstein, S.J. u.a. (1956) New Engl. J. Med. 255, 105
2. Adelstein, S.J. u.a. (1956) New Engl. J. Med. 235, 105
3. Albiston, H.E. u.a. (1940), Aust. vet. J., 16, 233
4. Anderson, R.L. and Tove, S.B. (1958), Nature Lond., 182, 315
5. Anderson, P.J. and Popper, H. (1960), Amer. J. Path., 36, 483
6. André, M.J. u. van Bogaert, L. (1948), Bull. Ass. Etudes
Physio-Path. du Foie, 5, 69
7. Aposhian, H.V. u.a. (1959), Biochem. Pharmacol., 3, 38
8. Arima, M. u.a. (1960), Paediat. jap., 5, 14
9. Baxter, J.H. u.a. (1953) John Hopk. Hosp. Bull., 93, I
10. Beard, A.W. (1959), Act. psych. et neur. scand., 34, 411-28
11. Bearn, A.G. u. Kunkel, H.G. (1955), J. Lab. clin. Med. 45, 623
12. Bearn, A.G. (1947) Amer. J. Med., 22, 747
13. Bearn, A.G. u.a. (1954) Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 85, 44
14. Bearn, A.G. (1960) Ann. Human. Genet. 24, 33
15. Bearn, A.G. (1953) Amer. J. Med. 15, 442
16. Bearn, A.G. u.a. (1957) J. clin. Invest. 36, 1107
17. Bickel, H. u.a. (1957) Quart. J. Med., 26, 527
18. Bickel, H. (1962) Hep. zer. Deg. in Erbl. Stoffwechselkr.
F. Linneweh, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin
19. Bickel, H. (1957) Mod. Probl. Pädiat. 3, 215
20. Boudin, G. et Pépin, B. (1959) La Dégénératescence Hépatolenticulaire, Masson & Cie, Paris
21. Boulding, J.E. u. Baker, R.A. (1957) Lancett, ii, 985
22. Brody, T.M. u.a. (1952) J. biol. Chem. 195, 685
23. Broman, L. (1958) Nature, London 182, 1655
24. Brown, R.D. (1908) J. Ment. Sci. 54, 107-12
25. Bruckner, J. (1925) Kinderheilkunde (Jahrbuch) 110, 284
26. Buel, H.W. (1951) Acta neurochir. (wien) suppt. 2
27. Burtin, P. (1959) Clin. chem. Acta 4, 72
28. Bush, J.A. u.a. (1956) J. exp. Med. 103, 701
29. Bush, J.A. u.a. (1955) J. clin. Invest. 34, 1766
30. Bush, J.A. u.a. (1955) J. clin. Invest. 34, 1672
31. Butterworth, C.E. u.a. (1958) Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 98, 594
32. Cartwright u.a. (1956) Blood, Bost. 11, 143
33. Cartwright, G.E. (1955) Amer. J. clin. Nurtit. 3, 11
34. Cartwright, G.E. u.a. (1953) J. clin. Invest. 33, 1487
35. Cartwright, G.E. u.a. (1960) Amer. J. Med. 28, 555

36. Chase, M.S. u.a. (1952) Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 80, 749
37. Christie, G.S. u.a. (1953) Proc. Roy. Soc. B. 141, 523
38. Cohen, S. u.a. (1960) J. exp. Med. 111, 285
39. Cooper et al., J. clin. Invest. 29, 265-78
40. Copper and Brass Bull. No. 189; Copper and Brass Res. Ass. N.Y. (59)
41. Coryell, M. u.a., J. clin. Invest. 29, 1559
42. Cumings, J.N. (1959) Heavy Metals and the Brain, Charles C. Thomas, Springfield, Ill.
43. Cumings, J.N. (1959) Proc. Roy. Soc. Med. 52, 62
44. Curzon, G. u. Vallet, C. (1960) Biochem. J. 74, 279
45. Davenport, S.J. (1953) Rev. of Literat. on Health Hazards of Metals. US Dept. of the Interior, Inf. Circular No. 7666
46. Denny-Brown, u.a. (1951) New Engl. J. Med. 245, 917
47. Dutt, B. and Mills, C.F. (1960) J. Comp. Path. 70, 120
48. Earl, C.J. u.a. (1954) Amer. J. Med. 17, 205
49. Economo, C.v. (1918) Z. ges. Neurol. Psychiat. 43, 173
50. Eden, A. and Green, H.H. (1940) Biochem. J. 34, 1202
51. Elsner, P. u. Hornykiewicz, O. (1954) Arch. Gynaek. 185, 251
52. Enger, E. (1959) Acta med. scand. 163, 121
53. Fister, W.P. u.a. (1958) Canad. med. Ass. J. 78, 99
54. Follis, R.H. u.a. (1955) John Hopk. Hosp. Bull. 97, 405
55. Franklin, E.C. u.a. (1953) Amer. J. Med. 15, 450-58
56. Frick, E. u. Lampl, F. (1953) Klin. Wochenschr. 38, 912
57. Friedberg, H. (1945) Ann. intern. Med. 22, 418
58. Gallagher, C.H. u.a. (1956) Proc. Roy. Soc. B. 145, 134 u. 195
59. Gallagher, C.H. (1957) Aust. vet. J. 33, 311
60. Gastager, H. u.a. (1958) Münch. Med. Wchschr. 100, 1961
61. Geigy, Documenta, Wissenschaftl. Tabellen (1960), 472
62. Gell, P.G. (1957) J. clin. Path. 10, 67
63. German, G.E. u. . (1960) Metal-Binding in Med.; Eds. M.J. Se-ven u. L.A. Hohnson, J.B. Lippincott Co., Philadelphia
64. Green, D.E. (1959) Advanc. Enzymol. 21, 73
65. Grouchy, J. de (1958) Rev. franc. clin. Biol. 3, 621
66. Gubler, C.U. u.a. (1957) J. biol. Chem. 224, 533
67. Gubler, C.J. u.a. (1956) Amer. med. Ass. 161, 530
68. Gysin, W.M. u.a. (1950) Dis. nerv. Syst. 11, 305-9
69. Hall, H.C. (1921) La dég. hép.-lentic., Masson & Cie, Paris
70. Handbuch d. Inn. Med., 1953, Bd. V, III. Teil: Neurologie

71. Harris, H. (1959) Human Biochem. Genet., Cambridge Univ. Press
72. Heilman, J. (1940) S. Afr. Med. J. 14, 139
73. Heilman, J. (1940) S. Afr. Med. J. 14, 325
74. Hepato-lenticular disease in Neuropath.(1958) ,
ed. by J.G. Greenfield, London
75. Herz, E. u.a. (1950) Arch. Psychiat. Neurol. 63, 843-74
76. Heyer, V.M. u.a. (1953) Rev. neurol. 89, 165
77. Hinsberg, K. u. Lang, K., Med. Chemie, 3. Aufl. S. 38 ff
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1957)
78. Hitzig, W.H. (1960) Das Bluteiweißbild i. Säuglingsalter
Habilitationsschrift, Zürich
79. Hjertén, S. (1959) Biochem. Biophys. Acta, 31. 216
80. Hoch, P.H. u.a. (1939) J. nerv. ment. Dis. 90, 337-43
81. Hoch-Ligeti u.a. (1954) Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 102, 98
82. Holmberg, C.G. u.a. (1947) Acta chem. scand. 1, 944
83. Holmberg, C.G. u.a. (1948) Acta chem. scand. 2, 550
84. Holmberg, C.G. u.a. (1951) Acta chem. scand. 5, 476
85. Holmberg, C.G. u.a. (1951) Acta chem. scand. 5, 921
86. Holmberg, C.G. u.a. (1951) Scand. J. clin. Lab. Inv.3, 103
87. Homburger, F. u.a. (1946) J. Amer. med. Ass. 139, 6
88. Hornbostel, H. (1954) Schw. Med. Wchschr. 7-11
89. Howell, J. Mc C. u.a. (1959) Biochem. J. 72, 365
90. Humoller, F.L. u.a. (1960) J. Lab. clin. Med. 56, 222
91. Ingram, V.M. u.a. (1959) Nature, London 184, 1903
92. Ingram, V.M. (1957) Nature, Lond. 180, 320
93. Jensen, J.A. u.a. (1957) J. Lab. chlin. Med. 49, 200
94. Jervis, u.a. (1942) Psychiat. Quart. 16, 357-72
95. Johnson, N.C. u.a. (1959) Proc. soc. exp. Biol. N.Y.102,98
96. Karagulla, S. u.a. (1955) Brit. Med. J. i, 748-52
97. Kehrer, F. (1930) Z. ges. Neurol. Psychiat. 129, 488
98. Kimmel, J.R. u.a. (1959) J. biol. Chem. 234, 46
99. Kleine, W. (1923) Z. ges. Neurol. Psychiat. 33, 138-40
100. Konovalov, N.V. (1948) Zus.fass. i. Rev. neur.(55), 92,242
101. Krogman, W.M. (1941) Tabulae Biologicae XX, Growth of Man,
S. 675, Groetsohel act., Assema Metz, The Hague
102. Kuchinskas, E.J. u.a. (1957) Arch. Biochem. 68, 69

103. Kunkel, H.G. u.a. (1951) J. gen. Physiol 35, 89
104. Lahey, M.E. u.a. (1958) Paediatrica, Springfield, 22, 72
105. Lahey, M.E. U.a. (1953) J. clin. invest. 32,329
106. Lange de, (1940/41) Ann. Paediat. 156, 201-19
107. Lange, J. u. Hager, H. (1960) Z. Kinderheilk. 84, 125
108. Lange, J. (1958) Eisen, Cu u. Eiweiß am Beisp. d. Leber-krankheiten, Thieme-Verl., Stuttgart
109. Lange, J. (1963) Dtsch. Med. Wchschr. 87, 541
110. Lange, J. (1963) Dtsch. Med. Wchschr. 88, 896
111. Langsworth, I.G. u.a. (1954) J. chlin. Invest. 24, 46
112. Laver, W.G. u.a. (1957) Biochem. J. 704
113. Lerner, A.B. (1952) Arch. Biochem. Biophys. 36, 473
114. Levine, W.G. (1960) Biochem. J. 76, 43
115. Ley, J. (1934) J. belg. Neurol. 34, 616
116. Lüthy, F. (1931) Dtsch. Z. Nervenheilk. 123, 101
117. Macy, I.G. u.a. (1951) Physiol. Changes in plasma proteins characteristic, (Monograph.), Child. Fund of Michigan, Detr.
118. Mann, T. u.a. (1938) Proc. Roy. Soc. B. 126, 202
119. Mandelbrote, B.M. u.a. (1948) Brain, 71, 212
120. Markowitz, H. u.a. (1959) J. biol. Chem. 234, 40
121. Markowitz, H. u.a. (1955) J. clin. Invest. 34, 1498
122. Matthews, W.B. (1958) Proc. Rox. Soc. Med. 51, 859-63
123. Matthews, W.B. (1954) Neurol. Psychiat. 17, 242
124. Mayer-Gross, W. u.a. (1954) Clinical Psych. Lond.
125. Meister, A. (1957) Biochem. of the Amino-Acids, Acad. Press, New York
126. Menghini, G. (1958) Gastroenterologie 35, 190
127. Mohamed, M.S. u.a. (1954) J. gen. Physiol. 37, 433
128. Morell, A.G. u. Scheinberg, I.H. (1960) Science, 131,930
129. Morell, A.G. u.a. (1958) Science, 127, 588
130. Neale, F.C. u.a. (1958) J. clin. Path. 11, 441
131. Novikoff, A.B. u.a. (1960) Amer. J. Med. 29, 102
132. Osborn, S.B. u. Walshe, J.M. (1958) Lancet, i, 70
133. Ouchterlony, O. (1953) Act. path. microbiol. scand. 32,231
134. Payne, B.R. u.a. (1958) Proc. 1st, (UNESCO) Internat. Cpn-ference on Radioisotopes, Scientific Res. 11, 154

135. Pennel, R.B. (1960) The Plasma Proteins, Acad. Press, N.Y.
136. Peterson, E.A. u.a. (1956) J. Amer. chem. Soc. 78, 751
137. Pierson, (1952) J. Neuropath. exp. Neurol. 11, 19-33
138. Pojerova, A. u. Tovarek, J. (1960) Act. paed. 49, 113
139. Porter, H. u.a. (1957) Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 77,8
140. Porter, H. u.a. (1959) A.M.A. Arch. Neurol. I, 544
141. Porter, H. u.a. (1959) J. Neurochem. 5, 91
142. Porter, H. u.a. (1957) J. Neurochem. I, 260
143. Porter, C.C. u.a. (1957) Science, 126, 1014
144. Ravin, H.A. (1956) Lancet, i, 726
145. Reiff, B. u.a. (1959) Blood, Bost. 14, 967
146. Richterich, R. u.a. in Vorbereitg. (siehe 196; S. 81)
147. Richterich, R. (1958) Enzymopathologie, Springer Verlag
148. Richterich, R. (1959) Helv. med. acta 26, 887
149. Ringer, S. (1883) J. Physiol. 4, 29
150. Robbins, J. u.a. (1958) J. clin. Invest. 37, 153
151. Roberts, R.H. (1956) Miss. Doct. 33, 292
152. Rodin et al. (1957) Arch. Neurol. Psch. 77, 449-63
153. Rosenoer, V.M. u.a. (1959) Lancet, ii, 1163
154. Russ, E.M. u.a. (1958) J. clin. Endocrin. Metab. 17, 908
155. Rýs, R. (1959) Nature, Lond. 183, 1596
156. Sandberg, A.A. u.a. (1959) J. clin. Invest. 38, 1290
157. Sankar, D.V.S. (1959) Fed. Proc. 18, 141
158. Santoni, G. (1958) Ann. die Ostetr. Ginecol. 80, 70
159. Sass-Kortsak, A. u.a. (1959) J. clin. Invest. 38, 1672
160. Scala, I. u.a. (1957) Lattante, 8,3
161. Scala, I. u.a. (1959) Il Lattante 8, 458
162. Scheinberg, I.H. u.a. (1960) Pharm. Rev. 12, 355
163. Scheinberg, I.H. u.a. (1959) Gastroenterology 37, 550
164. Scheinberg, I.H. u.a. (1960) Ann. Intern Med. 53, 1151
165. Scheinberg, I.H. u.a. (1957) J. clin. Invest. 36, 1193
166. Scheinberg, I.H. u.a. (1957) J. clin. Invest, 36, 927
167. Scheinberg, I.H. u.a. (1955) J. clin. Invest. 33, 1498
168. Scheinberg, I.H. u.a. (1952) Science, 116, 484
169. Scheinberg, I.H. u.a. (1958) Neurology, 8, Suppl. 1
170. Scheinberg, I.H. u.a. (1960) Amer. J. Med. 24, 316
171. Schorr, J.B. u.a. (1958) J. dix. Child. 96, 541

172. Schultze, H.E. u.a. (1955) Z. Naturforsch. 10b, 463
173. Schwyn, H. (1937) Z. ges. Neurol. Psychiat. 40, 221-41
174. Scurry, M.M. u.a. (1943) Amer. J. Med. Sci. 206, 243
175. Shepherd, M. (1955) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 18, 297
176. Shimizu, U. u.a. (1960) Nature Lond. 186, 479
177. Smithies, O. u.a. (1955) Nature, Lond. 176, 1265
178. Smithies, O. (1959) Adv. in Protein Chem. 14, 65
179. Steinbuch, M. u.a. (1959) Nature, Lond. 183, 323
180. Steinmann, I. (1936) Arch. Psychiat. Nervenkr. 105, 514
181. Sternlieb, I. u.a. (1958) J. clin. Invest. 37, 934
182. Sternlieb, I. u.a. (1963) Amer. Med. Ass. 183, 9, 747
183. Sternlieb, I. u.a. (1961) J. clin. Invest. 40, 707
184. Studnitz, v. W. u.a. (1959) Acta endocr. Copenhg. 27, 245
185. Studnitz, v. W. U.a. (1955) J. clin. Lab. Invest. 7, 324
186. Summerskill, W.J. u.a. (1960) New England J. Med. 262, 1
187. Tiselius, A. u.a. (1957) Arch. Biochem.-Phys. 65, 132
188. Turpin, R. u.a. (1952) C.R. Soc. Biol. Paris, 146, 1703
189. Underwood, E.J. (1956) Trace Elements in Human and Animal Nutrition, Acad. Press, New York
190. Uriel, J. u.a. (1957) J. suisse Med. 87, 258
191. Uriel, J. (1958) Nature, Lond. 181, 999
192. Uzman, L.L. (1957) A.M.A. Arch. Path. 64, 464
193. Vierordt, H. (1888) Anatom., Physiol. u. Physikal. Daten u. Tabellen z. Gebrauch f. Med., G. Fischer-Verl., Jena
194. Vigneaud, du u.a. (1957) Arch. Biochem. 69, 130
195. Wainio, W.W. u.a. (1959) J. biol. Chem. 234, 2433
196. Walshe, J.M. and Cumings, J.N. (1961) Wilson's Disease: Some current concepts, Blackwell Scient. Publ., Oxford
197. Walshe, J.M. (1956) Amer. J. Med. 21, 287
198. Walshe, J.M. (1960) Lancet, i, 188
199. Walshe, J.M. (1957) Brit. med. Bull. 13, 132
200. Walshe, J.M. (1960) Metal-Binding in Med., eds. M.J. Seven u. L.A. Johnson, Lippincott Co., Philadelphia
201. Walshe, J.M. (1956) Lancet, i, 487
202. Warnock, C.G. (1952) Ulster Med. J. 21, 155
203. Weiner, C. (1964) Münchner Med. Wschr. 9, 387
204. Wilson, S.A.K. (1911/12) Brain, 34, 295

205. Wilson, J.E. u.a. (1950) J. biol. Chem. 184, 63
206. Wöhler, F. u.a. (1963) Klin. Wschr. 41, 509
207. Wyk, van u.a. (1953) John Hopk. Hosp. Bull. 93, 41
208. Young, D. u.a., Med. Clin. N. Amer. 22, 637-46

Abkürzungen:

C.	= Caeruloplasmin
Cu	= Kupfer
CuPL	= Cu-Protein d. Leber
EDTA	= Äthylendiamin-Tetraessigsr.
HEDTA	= Hydroxy- "
HLD	= Hepatolentikuläre Degeneration
KFC	= Kayser-Fleischer'scher Cornealring
Kr	= Krankheit
LC	= Lebercirrhose
Pm	= Penicillamin
PMB	= p-Mercuri-Benzozat
PPD	= p-Phenylen-Diamin
st. sp.	= status spongiosus
Wkr	= Wilson'sche Krankheit
WP	= 'Wilson'-Patient
ZNS	= Zentralnervensystem

Lebenslauf

Ich bin am 20. Mai 1939 in Augsburg geboren. Mein Vater, Josef Kastler, fiel 1944 als Oberfeldwebel bei Leningrad. Im selben Jahr wurden meine Mutter Anna, geb. Wassermann, mein damals 4 Jahre alter Bruder Gerhard und ich nach Ichenhausen/Schw. evakuiert.

Dort besuchte ich 4 Jahre lang die Volksschule. 1949 trat ich in das Gymnasium m. Oberrealschule Günzburg ein.

Im Jahre 1958, nach bestandener Reifeprüfung studierte ich zunächst 2 Semester an der Philosoph. Fakultät der Universität München. Im WS 59/60 begann ich das Studium der Medizin und legte dann im SS 60 das Vorphysikum ab. Auch in der Folgezeit blieb ich an der Univ. München, wo ich im WS 61/62 das Physikum bestand. Während meiner klinischen Studien famulierte ich je einen Monat auf einer internen, chirurgischen und gynäkologischen Station des Städt. Krankenhauses Günzburg.

Im WS 63/64 begann ich mit der Anfertigung einer Dissertation über Morbus Wilson bei Prof. Dr. Frick an der Univ. Nervenlinik.

Am 27. Oktober 1960 heiratete ich Gisela, Tochter des Chirurgen Dr. A. Jordan. Wir haben zwei Töchter im Alter von 4 und 2 Jahren.

Am 18. Juni 1965 schloß ich mein Medizinstudium mit dem Staatsexamen an der Universität München ab.

Seit 1. Juli 1965 bin ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung d. Krankenanstalt d. Dritten Ordens in München-Nymphenburg tätig.

München, den 1.9.1965

